

Aus dem Med. Zentrum  
für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde  
der Philipps-Universität Marburg  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. J. A. Werner

**DIE HEREDITÄRE HÄMORRHAGISCHE TELANGIEKTASIE:  
UNTERSUCHUNGEN ZUR MULTIORGANBETEILIGUNG  
BEI PATIENTEN MIT EPISTAXIS ALS LEITSYMPTOM**

Inaugural-Dissertation zur  
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin  
aus dem Fachbereich Humanmedizin  
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von  
**ANA CERRA WOLLSTEIN**  
aus Madrid/ Spanien

Marburg 2004

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg am  
22.04.2004

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. J. A. Werner

1. Correferent: Prof. Dr. Meier

2. Correferent: Prof. Dr. Grimm

***En agradecimiento a mis padres  
y a mis abuelos, con cariño***

Meinen Eltern und Großeltern  
in Dankbarkeit und Liebe

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	1
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....	2
1. Einleitung.....	3
2. Patienten und Methoden .....	5
3. Ergebnisse.....	8
4. Diskussion .....	28
4.1. Geschichte und Diagnosestellung.....	28
4.2. Angiogenese in der HHT.....	31
4.3. Histologie und Pathophysiologie.....	34
4.4. Gerinnungsstörungen als zusätzliche Blutungsrisikofaktoren.....	36
4.5. Symptomenkomplex der HHT .....	41
4.5.1. Epistaxis .....	41
4.5.2 Manifestationen an Haut und Schleimhäuten.....	44
4.5.3 Pulmonale arteriovenöse Manifestationen.....	45
4.5.4 Arteriovenöse Malformationen des Herzens .....	55
4.5.5 Arteriovenöse Malformationen des ZNS.....	57
4.5.6 Arteriovenöse Malformationen der Bauchorgane .....	65
4.5.7 Arteriovenöse Malformationen des Gastrointestinaltraktes .....	70
4.5.8 Arteriovenöse Malformationen des Urogenitaltraktes .....	74
4.5.9 Arteriovenöse Malformationen der Augen.....	75
5. Schlussfolgerung .....	78
6. Zusammenfassung .....	80
Anhang.....	82
Literatur .....	87
Curriculum vitae .....	108
Danksagung .....	112

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ALK-1	Activin receptor-like kinase 1
AVM	Arteriovenöse Malformationen
BGA	Blutgasanalyse
CAVM	cerebrale arteriovenöse Malformationen
CT	Computertomographie
DAS	Digitale Substraktionsangiographie
FA	Familienanamnese
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
HHT	hereditäre hämorrhagische Telangiektasie
MRT	Magnetresonanztomographie
ORW	Osler-Rendu-Weber
PAVM	pulmonale arteriovenöse Malformationen
SSW	Schwangerschaftswoche
TGF	Tissue growth factor
UG-Trakt	Urogenitaltrakt
ZNS	Zentrales Nervensystem
VWF	von Willebrand Faktor
TGF- $\beta$	Tissue Growth Factor- $\beta$
Eng	Endoglin

## 1. Einleitung

Die hereditäre hämorrhagische Telangiektasie (HHT), auch Morbus Osler-Rendu-Weber genannt, ist ein Fehlbildungssyndrom, welches zur Gruppe der vaskulären Malformationen zählt. Es handelt sich um eine Erbkrankheit mit autosomal-dominantem Erbgang. Hierbei werden multiple arteriovenöse Malformationen im Bereich der Schleimhaut der oberen Luft- und Speisewege sowie der Haut beobachtet. Darüber hinaus können andere Organe befallen sein wie z.B. Lunge, Leber und ZNS. Es ist jedoch unklar, wie häufig viszerale Gefäßfehlbildungen bei der HHT auftreten.

Sutton (Sutton, 1864) und Babington (Babington, 1865) berichteten schon im 19. Jahrhundert über hereditäre Epistaxis. W. Osler (1849-1919) beschrieb neben Rendu und Weber als einer der ersten dieses Krankheitsbild, indem er im Jahre 1901 über die rezidivierende Epistaxis in gehäufte Form innerhalb einer Familie berichtete, deren Mitglieder Telangiektasien der Haut und Schleimhaut aufwiesen. Weiterhin berichtete er über gastrale Veränderungen. Nahezu zeitgleich beschrieben H. Rendu (1844-1902) im Jahre 1896 und F.P. Weber (1862-1962) im Jahre 1907 diese Erkrankung, woraus sich der heute verbreitete Terminus „Morbus Osler-Rendu-Weber“ ableitet. Im Jahre 1909 führte Hanes den Ausdruck „Hereditäre Hämorrhagische Telangiektasie“ ein, um zusammenfassend die Merkmale dieses Krankheitsbildes zu beschreiben.

Nahezu alle an einer HHT leidenden Patienten sind von rezidivierenden Epistaxisepisoden betroffen. Hierdurch bedingt kann die Erstdiagnose der Erkrankung häufig durch den Hals-, Nasen-, Ohrenarzt gestellt werden, dem somit eine entscheidende Rolle in der Einleitung weiterer diagnostischer Maßnahmen zur Feststellung arteriovenöser Malformationen zukommt, die letztlich darauf zielen, potentielle Komplikationen zu verhüten.

Die Diagnose einer HHT wird nach den Empfehlungen des Scientific Advisory Board der HHT Foundation International Inc. auf der Basis verschiedener klinischer Befunde sowie der Familienanamnese (sogenannten Curaçao-Kriterien) gestellt.

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob und in welchem Ausmaß durch nicht-invasive Bildgebungsverfahren okkulte arteriovenöse Malformationen bei HHT-Patienten mit Epistaxis als Leitsymptom diagnostiziert und gegebenenfalls einer interventionellen Therapie zugeführt werden können.

## **2. Patienten und Methoden**

In der vorliegenden Untersuchung wurden 51 Patienten, die sich wegen rezidivierender und teilweise unstillbarer Epistaxis vorstellten und bei denen die Diagnose HHT aufgrund des Beschwerdebildes oder aufgrund von auswärtigen Vorbefunden vermutet wurde, auf das Vorliegen von AV-Malformationen untersucht.

In der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg wird seit 1998 Patienten mit der Verdachtsdiagnose Morbus Osler die Möglichkeit angeboten, sich Untersuchungen zu unterziehen, um die Diagnose erhärten und okkulte arteriovenöse Malformationen feststellen und ggf. eine präventive Therapie einleiten zu können. Die vorgenannten Untersuchungen erfolgten im Rahmen des perioperativen stationären Aufenthalts, der zur Behandlung der chronisch-rezidivierenden, teilweise unstillbaren Epistaxis indiziert war.

Die Screening-Untersuchungen bestanden aus einer vollständigen endoskopischen Inspektion der Schleimhäute der oberen Luft- und Speisewege, einem kompletten Blutlabor (kleines Blutbild, Gerinnung, Elektrolyte, GOT, GPT,  $\gamma$ -GT, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, CRP), einem Urin-Status zum Ausschluss einer Hämaturie, einer Magnetresonanztomographie des Schädels mit dem Ziel, AVM des zentralen Nervensystems ausschließen bzw. nachweisen zu können, einer Farbdopplersonographie des Abdomens (als Screeningsmaßnahme bei AVM der Leber, Milz, Nieren und paraaortalen Region) und einer Computertomographie des Thorax zum Ausschluss pulmonaler AVM.

Bei Auffälligkeiten im MRT des Schädels oder im CT des Thorax wurde ergänzend eine Angiographie dieser Körperregionen vorgenommen, wenn dies durch die befundenden Radiologen empfohlen und von den Patienten gewünscht wurde. Wurden Telangiektasien in den Bauchorganen im Rahmen der Abdomensonographie festgestellt, schloss sich zunächst eine Computertomographie des Abdomens an, gegebenenfalls ergänzt um eine Angiographie (Abb. 16-20 im Anhang).



Schließlich wurde den Patientinnen und Patienten seit Beginn des Jahres 2000 eine augenärztliche Untersuchung zur Abklärung möglicher Gefäßveränderungen am Augenhintergrund angeboten.

Weiterhin wurde den untersuchten Patienten empfohlen, auch weitere Blutsverwandte über die Möglichkeit der präventiven Diagnostik zu informieren.

Der Empfehlung des Scientific Advisory Board der HHT Foundation International folgend wurden die Curaçao-Kriterien zur Diagnosestellung einer HHT herangezogen. Die Kriterien lauten wie folgt: 1.- Epistaxis, 2.- Telangiektasien, 3.- Familienanamnese und 4.- Beteiligung von inneren Organen durch arteriovenöse Malformationen (Tabelle 1).

*Tabelle 1: Diagnostische Kriterien nach der Empfehlung der HHT- Foundation Int. (sog. Curaçao- Kriterien)*

<b>Symptom</b>	<b>Charakteristik</b>
Epistaxis	Rezidivierend Spontan
Telangiektasien	Haut: Wange, Ohrmuschel, Finger und Zehen Schleimhaut: Nase (Septum und Muschel), Lippen, Gaumen
Familienanamnese	Blutsverwandte ersten Grades weitere blutsverwandte Familien- angehörige
Viszerale Manifestationen	ZNS Lunge Oberbauchorgane (Leber, Milz) Urogenitaltrakt Gastrointestinaltrakt Augen Herz

Die Diagnose der HHT gilt als gesichert, wenn drei der obigen Kriterien erfüllt sind. Insbesondere berücksichtigten wir bei der Epistaxis die Frequenz, das Eintrittsalter und die Zahl der aus diesem Grunde durchgeführten Behandlungen. Bei den Telangiektasien achteten wir auf die Lokalisation in der Haut sowie der Schleimhaut. Im Rahmen der Erhebung der Familienanamnese konnten für drei Familien Stammbäume erstellt werden; in den anderen Familien waren die Informationen zu lückenhaft, um ein repräsentatives Bild zu ergeben.

### 3. Ergebnisse

#### *Patientenkollektiv*

Im Zeitraum 1998 bis 2002 wurden an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg 49 Patienten mit Epistaxis als Leitsymptomatik behandelt, bei denen die Diagnose Hereditäre Hämorrhagische Telangiektasie bekannt oder vermutet wurde. Zusätzlich wurden zwei weitere Patientinnen mit bekannter HHT und rezidivierenden Blutungen im Oropharynxbereich in diese Untersuchung eingeschlossen. Es handelte sich um ein Kollektiv von 29 Frauen und 22 Männern im Alter von 13 bis 89 Jahren (Median: 57,1 Jahre; Mittelwert: 54,3 Jahre; Standardabweichung: 17,9 Jahre).

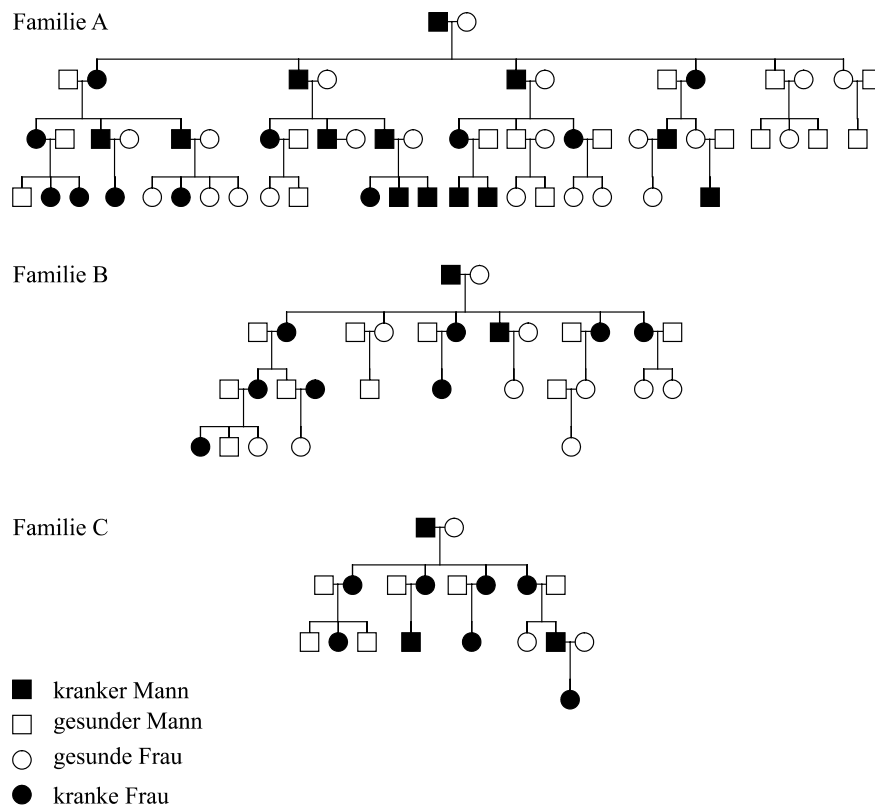
Im Rahmen der Epistaxisbehandlung wurde den Patienten angeboten, sich auf weitere arteriovenöse Malformationen hin untersuchen zu lassen. Nach abschließender Begutachtung der Untersuchungsergebnisse bestätigte sich bei fünf von 51 Patienten die Verdachtsdiagnose der HHT nicht mit ausreichender Sicherheit, da lediglich zwei der geforderten Curaçao-Merkmale vorhanden waren (Epistaxis und Haut- bzw. Schleimhauttelangiektasien oder Epistaxis und positive Familienanamnese). Eine weitere Patientin (weiblich, 57 Jahre), bei der der dringende Verdacht auf das Vorliegen einer HHT bestand, lehnte die Untersuchungen auf AVM der inneren Organe ab. Eine Patientin (76 Jahre), die uns aufgrund rezidivierender Zungengrundblutungen zugewiesen wurde, wies vier Merkmale der Krankheit auf, womit die Diagnose der HHT gesichert war. Bei dieser Patientin konnte ein Aneurysma der Arteria lingualis durch die im Zuge einer akuten Blutung notfallmäßig eingeleitete Angiographie diagnostiziert und behandelt werden. Ihre Nichte (55 Jahre) hatte in ihrer Anamnese ebenfalls therapiebedürftige Blutungen im Mund- Rachenbereich und stellte sich ebenso zur Durchführung der Screening-Untersuchungen vor. Obwohl bei beiden Patientinnen das typische Symptom Epistaxis nicht im Vordergrund stand, wurden beide in das Screening-Programm aufgenommen. Unser jüngster Patient (13 Jahre) wurde aufgrund seiner positiven Familienanamnese untersucht, er hatte lediglich einige Jahre zuvor sporadische Epistaxisepisoden erlebt.

Bei 41 Patientinnen und Patienten wurden die Screening-Untersuchungen zum Teil oder in vollem Umfang durchgeführt. Bei 32/51 Patienten war die Diagnose einer HHT bereits vor der Vorstellung in unserer Klinik anderenorts vermutet worden. Von den restlichen 18/51 Patienten, die sich den Screening-Untersuchungen unterzogen haben und einer weiteren Patientin (1/51), die die Untersuchungen abgelehnt hat, konnte lediglich in fünf Fällen die Diagnose einer HHT nicht in vollem Umfang bestätigt werden (5/51). Es fanden sich bei vier dieser Fälle lediglich die Symptome Nasenbluten und Haut- bzw. Schleimhauttelangiectasien und in einem Fall Epistaxis mit positiver Familienanamnese. Trotzdem bestand in zwei der Fälle weiterhin der dringende Verdacht der HHT. In den restlichen vierzehn Fällen (14/51) stellten wir erstmalig die Diagnose einer HHT.

### ***Familienanamnese***

Bei allen 51 Patientinnen und Patienten erfolgte bei initialer Vorstellung eine ausführliche Familienanamnese, die die Erstellung von Stammbäumen ermöglichen sollte (Abb. 1). Die Betroffenen wurden zur geographischen Herkunft ihrer Familie befragt. Patientinnen wurden darüber hinaus gebeten, ihren Geburtsnamen zu nennen. Durch die ausführliche Familienanamnese gelang die Identifikation einer im Marburger Raum ansässigen Familie, bei der die Diagnose einer HHT an drei Individuen unabhängig von einander gestellt worden war. Erst durch die ausführliche Anamnese konnten die Zusammenhänge hergestellt werden. In der Region Marburg-Biedenkopf ist eine weitere Familie ansässig, die jedoch aus dem Duisburger Raum stammt. Es ist somit unwahrscheinlich, dass im Raum Marburg-Biedenkopf ein sog. Cluster vorliegt. Die insgesamt relativ hohe Anzahl an M. Osler-Patienten, die an der Marburger HNO-Klinik behandelt werden, sind somit nicht auf eine hohe Penetranz des Erbleidens in der Region zurückzuführen, sondern eher Ausdruck einer verstärkten Mobilität der Patienten, die die Behandlung an einem spezialisierten Zentrum suchen. Bei der Analyse der geographischen Herkunft unserer Patienten zeigte sich, dass Betroffene aus dem gesamten Bundesgebiet an der Marburger HNO-Klinik vorstellig werden.

Insgesamt zeigte sich, dass die Betroffenen aus siebenunddreißig unterschiedlichen Familien stammten. Sechs Familien waren mit zwei Angehörigen repräsentiert. Eine Familie war mit drei Familienmitgliedern aus drei Generationen vertreten, eine Familie war mit sechs Betroffenen aus zwei Generationen vertreten. In der letztgenannten Familie war bereits ein weiterer Angehöriger im jungen Lebensalter bei einem Unfall an einer intracraniellen Blutung aus einer cerebralen AV-Fistel verstorben.



*Abb. 1: Stammbaum von drei Familien mit HHT in vier Generationen. Die HHT ist eine Erbkrankheit mit autosomal dominantem Erbgang und einer hohen Penetranz.*

### **Art und Umfang der Screeninguntersuchungen**

Neun von einundfünfzig Patienten (1 Mann und 8 Frauen) wünschten keine Untersuchungen; bei 34/51 Patienten (18/22 Männer und 16/29 Frauen) konnten die oben aufgeführten Screening-Untersuchungen vollständig, bei 7/51 Patienten nur ein Teil der Screening-Untersuchungen durchgeführt werden. In einigen Fällen hatten sich

die Patienten schon auswärts verschiedenen Formen bildgebender Untersuchungen unterzogen, in diesen Fällen wurden die bereits vorliegenden Befunde über die betreuenden Hausärzte angefordert. Ein weiterer Patient (1/51) hat sich dazu entschlossen, die Untersuchungen im Rahmen des nächsten stationären Aufenthaltes durchführen zu lassen.

Abhängig von Art und Befund der AVM wurden den Patienten präventive Behandlungsmaßnahmen empfohlen. Patienten, die keinen Therapiewunsch hatten, wurden mit einem Notfallausweis ausgestattet, in dem alle detektierten AVM epikritisch zusammengefasst wurden (Abb. 2). Die Patienten wurden angehalten, diesen Notfallausweis für den Fall bei sich zu tragen, dass plötzlich und unerwartet Komplikationen auftreten. Durch den Notfallausweis wäre es den erstversorgenden Ärztinnen und Ärzten möglich, eine zielgerichtete Diagnose zu stellen und schnell eine kausale Therapie in die Wege zu leiten.


 <b>Klinikum der Philipps-Universität Marburg</b>  <b>Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde</b>  <b>Notfall-Ausweis</b>  <b>bei allen medizinischen Behandlungen vorlegen</b>	<b>Ich leide an Hereditärer-Hämorrhagischer-Telangiectasie (HTT; M. Rendu- Osler- Weber)</b>	<b>Im Rahmen von Screening-Untersuchungen wurden bei mir arterio-venöse Malformationen in folgenden Organen festgestellt:</b>  <b>Gehirn:</b> <b>Leber:</b> <b>Milz:</b> <b>Rechte Lunge:</b> <b>Linke Lunge:</b> <b>Gastrointestinal-Trakt:</b> <b>Urogenital-Trakt:</b> <b>Sonstige:</b>	<b>Bei unklaren Symptomen oder schwerer Epistaxis kontaktieren Sie bitte die HNO-Klinik in Marburg.</b>  <b>Deutschhausstr. 3</b> <b>35037 Marburg</b> <b>Tel: 06421/2862850</b>
	<b>Patientenaufkleber</b>		
	<b>Blutgruppe:</b>		
	<b>Durchschnittlicher Hb-Wert:</b> <b>g/l</b>		
<b>Bei operativen Eingriffen wird empfohlen eine perioperative Antibiotikaphylaxe durchzuführen.</b>			

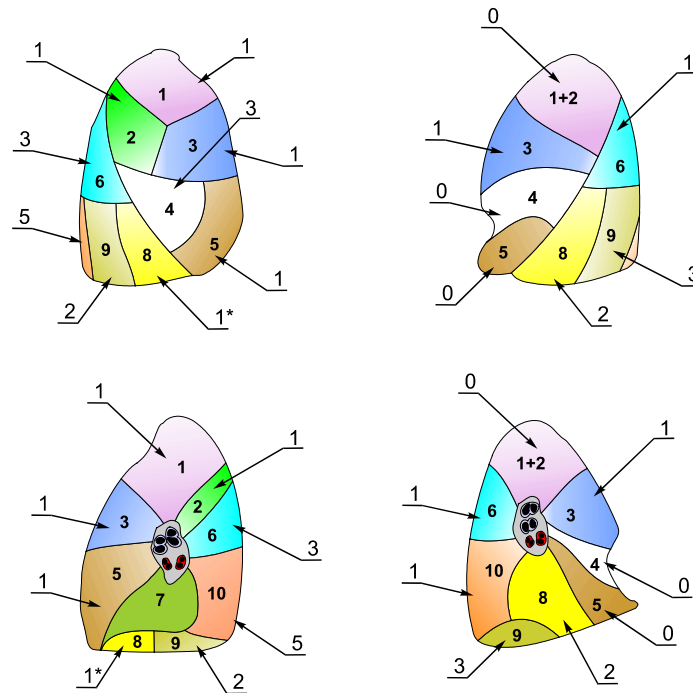
Abb. 2: Um die Weiterbehandlung der Patienten und Patientinnen durch anderen Kollegen zu erleichtern, entwickelten wir einen Ausweis, in dem die verschiedene Screening-Befunde zusammengefasst werden sollen. Blutgruppe, übliche Hämoglobin-Werte sowie Kontaktadresse wurden mitaufgeführt.

Die Zahlenangaben beziehen sich nachfolgend auf jene 46 Patienten, bei denen die Diagnose einer HHT als gesichert gilt.

### ***Ergebnisse der Screeninguntersuchungen - Lunge***

Von 31/46 HHT-Patienten, die sich einem CT des Thorax unterzogen hatten, wurden bei 19 Patienten (10/18 Männer und 9/13 Frauen) vaskuläre Malformationen der Lunge festgestellt. In acht Fällen wiesen die Patienten mehr als eine pulmonale arteriovenöse Malformation (PAVM) auf. In 11 Fällen wurde eine Therapie indiziert oder schon durchgeführt. Insgesamt wurden 26 PAVM beobachtet, davon lagen 17/26 in der rechten Lunge und 9/26 in der linken Lunge. Neunzehn PAVM (19/26) wurden im Unterlappen beobachtet, darunter fünfzehn in den basalen Segmenten. Lediglich 4 PAVM wurden in den Oberlappensegmenten beobachtet, wobei drei PAVM rechtsseitig und eine AVM linksseitig nachgewiesen wurden (Abb. 3). Die drei größten PAVM waren im rechten Unterlappen lokalisiert. Die Größe und Form der PAVM variierte stark, ihr Durchmesser reichte von 0,3 cm bis zu 6,5 cm (Abb. 4). Ähnliche Schwankungen im Durchmesser fanden sich bei den zu- und abführenden Gefäßen, wobei Kaliber von unter 0,2 cm bis 1,0 cm festgestellt wurden. Die PAVM stellten sich sowohl als singuläre Aussackungen als auch als polzyklische Gefäßkonvolute dar.

Bei acht Patienten mit PAVM wurde seitens der interventionellen Radiologen eine regelmäßige Kontrolle des Befundes alle sechs bzw. zwölf Monate vorgeschlagen. Da es sich um unkomplizierte kleine periphere AVM handelte, war keine weitere Diagnostik oder Therapie indiziert worden. Die jährliche bzw. halbjährliche Kontrolle sollte mittels konventionellem Röntgen des Thorax erfolgen, bei Größenprogress der Läsionen oder neu aufgetretenen Symptomen ist eine Computertomographie des Thorax vorgesehen. In einem weiteren Fall wurde ein verdächtiger Befund im CT beschrieben, wobei differentialdiagnostisch eine pleurale Vernarbung in Frage kam. Da der Patient wenige Jahre zuvor eine Rippenfraktur in der korrespondierenden Thoraxhöhe erlitten hatte, konnte man davon ausgehen, dass dieses Trauma mit weit überwiegender Wahrscheinlichkeit die Ursache für die Vernarbung war.



*Abb. 3: Topographische Verteilung der AVM in der Lunge. Die gehäufte Lokalisation der AVM in den unteren Segmenten der rechten Lunge lässt sich hierbei besonders gut erkennen. \* - multiple AVM bei einem einzigen Patienten im abgebildeten Segment.*

In zwei Fällen (männlich 57 Jahre und 59 Jahre) waren größere arteriovenöse Malformationen bis 6,5 cm im Durchmesser diagnostiziert worden. Beide Patienten lehnten trotz des Hinweises auf potentielle gesundheitliche Gefahren durch nicht behandelte AVM dieser Größe jegliche diagnostische und präventiv therapeutischen Maßnahmen ab.

Eine weitere Manifestation einer PAVM fanden wir bei einem Patienten (männlich, 73 Jahre), welcher vor wenigen Jahren einen spontanen Hämatothorax links erlitten hatte. Er war seinerzeit durch eine Thoraxdrainage behandelt worden. Im CT wies er erneut eine AVM im linken Unterlappen auf. Die empfohlenen Embolotherapie lehnte dieser Patient ab.

Unser jüngster Patient (13 Jahre) wies im CT eine 3 cm durchmessende arteriovenöse Malformation der Lunge auf. Eine röntgenologische Verschattung der Lunge war bereits in der früheren Kindheit in einer konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax beobachtet worden. Der Patient litt weiterhin unter starken Cephalgien mit



Einschränkung der Leistung in der Schule. Nach Durchführung einer Angiographie konnte die AVM in zwei Sitzungen in der hiesigen Klinik für Radiologie erfolgreich embolisiert werden. Die darüber hinaus diagnostizierte parietale cerebrale AVM kann als ursächlich für die Cephalgien angesehen werden.

Eine Patientin (55 Jahre) mit ausgeprägter Multiorganbeteiligung präsentierte auch im Bereich der rechten Lunge einen pathologischen Befund. Der Durchmesser der pulmonalen AVM betrug 4 x 2,7 cm. Die zu- und abführende Gefäße zeigten ein Kaliber von jeweils 1 cm im Durchmesser. Die Patientin befindet sich zur Zeit in Behandlung in der interventionellen Radiologie, wo die AVM in mehreren Sitzungen embolisiert werden.

In einem weiteren Fall (weiblich, 56 Jahre) wurde nach der Computertomographie und nach einer Angiographie der Lunge die Embolisation einer arteriovenösen Malformation vorgenommen. Achtzehn Monate später zeigte sich in der Verlaufskontrolle mittels CT des Thorax erneut eine kleine Raumforderung der Lunge, welche mit dem Befund einer PAVM vereinbar war. Zur Zeit besteht keine Therapieindikation. Eine erneute Bildgebung zur Volumenprogredienzkontrolle soll in einem Jahr erfolgen.

Bei zwei weiteren Patienten (weiblich, 36 Jahre und männlich, 42 Jahre) wurde erfolgreich eine Embolotherapie der PAVM in zwei Schritten in der hiesigen Abteilung für Radiologie durchgeführt.

Eine Patientin (weiblich, 48 Jahre) wies multiple AVM der beiden Lungen auf, die empfohlene Embolotherapie lehnte sie jedoch ab.

Anamnestisch gab ein weiterer Patient (männlich, 68 Jahre) einen auswärts festgestellten Lungen-Shunt an, nähere Angaben zur Charakteristiken und Lokalisation waren nicht möglich, da der Patient eine erneute Bildgebung ablehnte.

Ein weiterer Patient (männlich, 56 Jahre) hatte sich vor ca. dreißig Jahren aufgrund eines AV-Aneurysmas der Lunge einer Hemipneumektomie unterzogen.

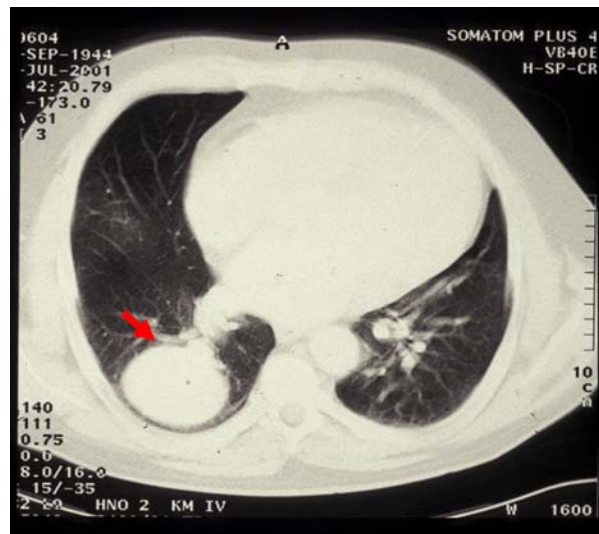
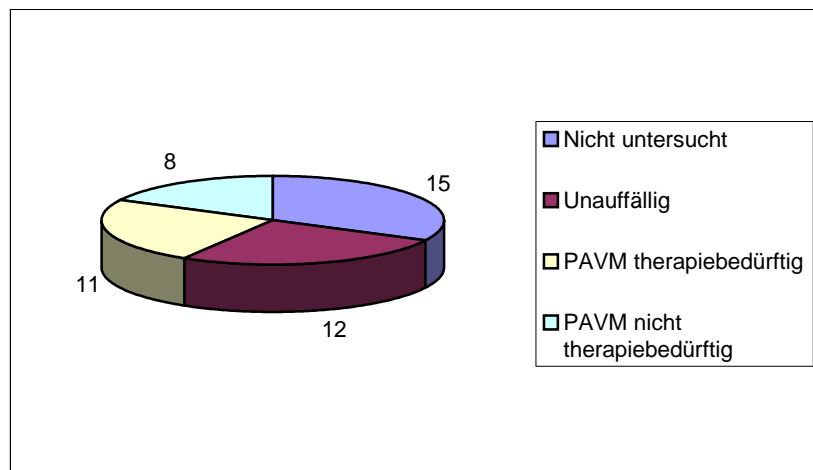


Abb. 4: AV-Malformation (➔) der rechten Lunge im Segment 10. Der Durchmesser der PAVM beträgt etwa 6 cm. Darstellung im CT des Thorax.

Des weiteren besteht bei einer Patientin (weiblich, 67 Jahre) der dringende Verdacht auf eine pulmonale AV-Malformation bei Zustand nach einem Hirnabszess mit Bewusstseinstörungen und Hemiplegie im Jahre 1995. Ursache hierfür kann die Herabsetzung der Filterfunktion der Lunge im Bereich eines pulmonalen AV-Shunts sein. Die Patientin lehnte diagnostische Maßnahmen ab.

Bei einem weiteren Patienten (männlich, 75 Jahre) wurden keine arteriovenösen Malformationen im Bereich der Lunge festgestellt, es zeigte sich jedoch ein punktionswürdiger Pleuraerguss. Zudem fanden sich Zeichen der pulmonalen Hypertonie und der kardialen Stauung bei einer Linksherzinsuffizienz. Der Patient zeigte einen ausgeprägten Icterus hepaticus, welcher als Zeichen der hepatischen Beteiligung bei HHT angesehen werden kann.

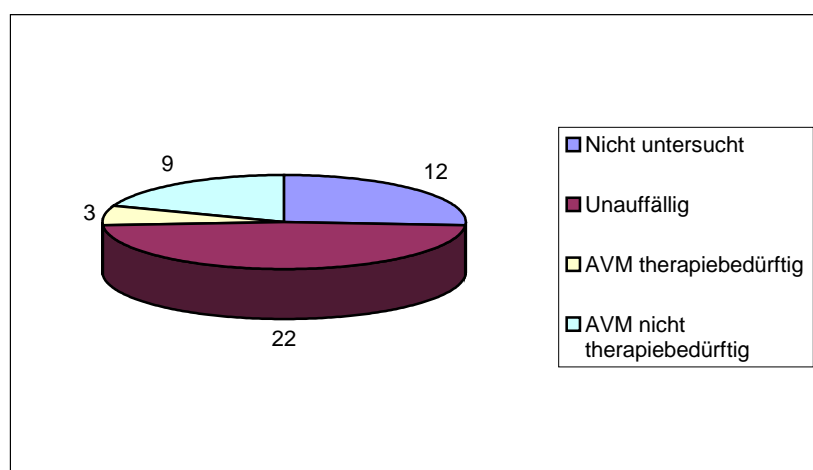
Zusammenfassend konnten bei 19/31 Patienten AVM der Lunge durch das Screening diagnostiziert werden (Abb. 5). Hinweise auf PAVM bei Patienten, die sich nicht screenen liessen (n = 15), fanden sich in zwei weiteren Fällen.



*Abb. 5: Lungenbeteiligung durch arteriovenöse Malformationen im Rahmen der HHT im untersuchten Patientengut.*

### ***Ergebnisse der Screeninguntersuchungen - Abdomen***

Im Bereich des Abdomens zeigten sich bei 34 untersuchten Patienten 12 pathologische Befunde in der Leber und 2 in der Milz im Sinne von arteriovenösen Malformationen. Bei 3/12 Patienten war eine Behandlung der Leber aufgrund der Beteiligung durch arteriovenöse Malformationen indiziert. In den restlichen 9 Fällen wurde lediglich eine jährliche sonographische Kontrolle empfohlen (Abb. 6).



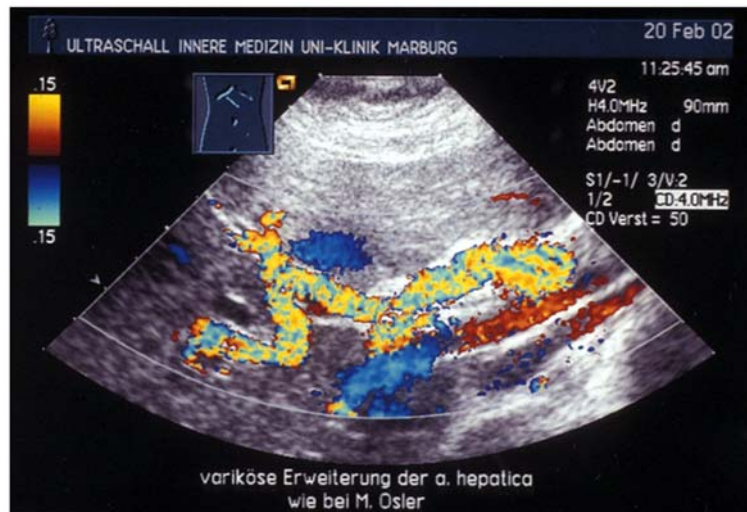
*Abb. 6: Leberbeteiligung durch arteriovenöse Malformationen im Rahmen der HHT im untersuchten Patientengut.*

Bei einer Patientin (weiblich, 56 Jahre) konnten über hundert hepatische Gefäßmalformationen identifiziert werden. Nach der Angiographie wurde die präventive Embolisation empfohlen. Ein Patient (männlich, 68 Jahre), welcher seinerzeit die Screeninguntersuchungen abgelehnt hatte, musste im weiteren Verlauf aufgrund des klinischen Bildes eines hepatischen Komas mit hepatischer Enzephalopathie stationär aufgenommen werden. Die Ursache für das hepatische Koma fand sich in der dann eingeleiteten Diagnostik: es wurden arteriovenöse und arterioportale Gefäßshunts beobachtet. Inzwischen sind mehrere Embolisationen vorgenommen worden, deren Erfolg jedoch limitiert war. Daher ist eine Lebertransplantation bei diesem Patienten geplant.

Eine schwangere Patientin (weiblich, 28 Jahre), bei der arteriovenöse Malformationen der Leber bekannt waren, lehnte die präventive Embolisation zunächst ab. Im Rahmen der Schwangerschaft entstand eine zunehmende Rechtsherzbelastung, welche trotz medikamentöser Therapie zu starken Ödemen und zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Mutter und des Kindes führte. Als Folge dessen musste die Geburt über eine Sectio caesarea eingeleitet werden.

Die letzten zwei Fälle verdeutlichen den Wert einer frühzeitigen Diagnose und präventiven Therapie hepatischer AV-Malformationen bei HHT-Patienten.

Bei den restlichen 9/12 Fällen, in denen keine Therapie notwendig erschien, konnten telangiektatische Gefäße und variköse Erweiterungen der Arteria hepatica ohne intrahepatische Parenchymveränderungen beobachtet und als typische Zeichen von HHT-Befall beurteilt werden (Abb. 7 und 8). Des weiteren wurden kleine arteriovenöse Lebershunts und korkenzieherartige Gefäßveränderungen ohne klinische Bedeutung diagnostiziert und als diskreter Befall der Leber interpretiert. In mehreren Fällen wurden vereinzelte lokal umschriebene Leberverfettungen (bis 2 cm im Durchmesser) durch die Sonographie beobachtet und als Zeichen einer stattgehabten Blutung interpretiert.



*Abb. 7: Doppler-sonographische Darstellung einer durch HHT betroffenen Leber.*



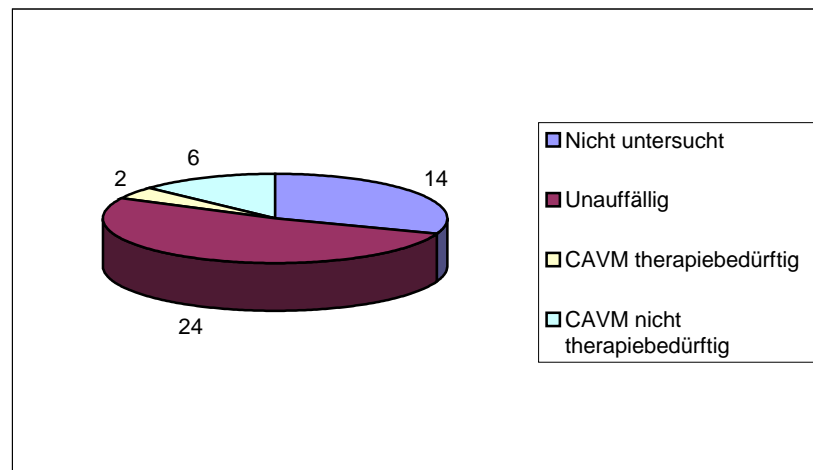
*Abb. 8: Darstellung AVM der Leber in der DS-Angiographie.*

Der Milzbefall (2/34) äußerte sich in Form variköser Gefäßkonvolute oder einer Dilatation der Milzarterie. Eine weitere Abklärung oder Therapie dieser Befunden schien in keinem Fall notwendig zu sein.

### ***Ergebnisse der Screeninguntersuchungen-Endokranium***

Durch die Kernspintomographie des Schädels von 30 Patienten und eine Computertomographie zweier weiterer Patientinnen wurden 12 pathologische endokranielle Befunde vaskulärer Genese bei insgesamt 8/32 Patienten beobachtet.

Ein therapeutischer Eingriff war in zwei Fällen (2/8) indiziert. Bei den restlichen Fällen handelte es sich um Zeichen von stattgehabten Blutungen wie zum Beispiel Substanzdefekte hämorrhagischer Genese (Abb. 9).

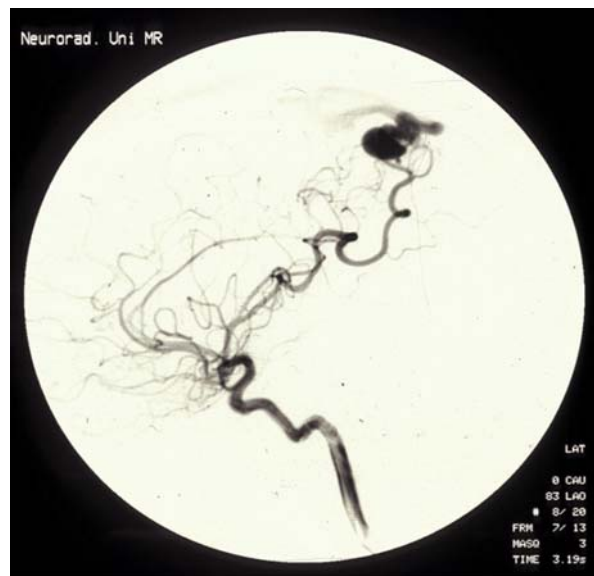


*Abb. 9: ZNS-Beteiligung durch arteriovenöse Malformationen in unseren HHT-Patienten.*

In einem Fall (männlich, 60 Jahre) konnte ein kaliberkräftiger Gefäßast in unmittelbarer anatomischer Nähe zu einer stattgehabten subarachnoidalen Blutung beobachtet werden. In einem anderen Fall (männlich, 47 Jahre) wurde ein Substanzdefekt hämorrhagischer Genese diagnostiziert. In dem dritten Fall (weiblich, 54 Jahre) konnten neben einem Substanzdefekt im Seitenventrikel signalreiche Herde im Trigonum und Signalanhebungen im Thalamus beidseits als Zeichen eines Befalls des zentral nervösen Systems im Rahmen der HHT-Erkrankung nachgewiesen werden. Venöse Dysplasien wurden bei zwei weiteren Patienten (männlich, 68 und 73 Jahre) diagnostiziert, eine dieser Gefäßveränderungen wurde als Begleiterscheinung eines Kavernoms angesehen. Bei einer Patientin (weiblich, 42 Jahre) wurde im Angio-MRT ein für ein Aneurysma verdächtiger Befund der A. communicans anterior im Basilariskreislauf beobachtet. Im nachfolgend durchgeführten Angiogramm konnte diese Verdachtsdiagnose nicht bestätigt werden.

Bei unserem jüngsten Patienten (13 Jahre) wurde eine arteriovenöse Fistel mit hochparietaler Lokalisation festgestellt. Die Läsion wurde als Fistel der A. gyriangularis identifiziert. Zur weiteren Abklärung des Befundes erfolgte eine Angiographie (Abb.

10). Anschließend fand die Embolisation der Fistel in Vollnarkose statt. Nach 24h Intensivüberwachung zeigte der Patient keine neurologischen Ausfälle. Eine drei Monate später durchgeführte Kontrollangiographie ergab eine teilweise Rekanalisierung der Fistel, die eine erneute Embolisationsbehandlung erforderte. Eine zweite Embolisation war jedoch nicht möglich, da das zuführende Gefäß nicht katheterisiert werden konnte. Aufgrund der Größe der Fistel ist eine Radiotherapie nicht möglich, so dass eine neurochirurgische Exstirpation der Fistel geplant ist.



*Abb. 10: Darstellung einer ca. 3,5 cm durchmessenden hochparietalen AV-Fistel in der digitalen Subtraktions-Angiographie.*

Bei einer Patientin (weiblich, 56 Jahre) wurde vor zehn Jahren ein Kleinhirnangiom mit Kompressionsymptomatik im Bereich des VIII. Hirnnervs diagnostiziert. Daher wurden in der hiesigen Abteilung für Neuroradiologie regelmäßige Embolisationen (bisher insgesamt acht) vorgenommen. Die chirurgische Entfernung dieses voluminösen Befundes ist aufgrund der raumfordernden Wirkung auf den rechten Hirnstamm nicht möglich. Ihre Tante, die nicht zu unserem Patientengut gehört, erlitt im Alter von 78 Jahren eine Blutung aus einer Kleinhirn-AVM.

In einem Fall (weiblich, 67 Jahre) wurde ein Hirnabszess mit Bewusstseinstörung und Hemiplegie diagnostiziert. Eine AVM als Ursache des Geschehens konnte durch Bildgebung ausgeschlossen werden, womit als naheliegendste Ursache der

Komplikation eine paradoxe Embolisation durch einen septischen Thrombus aus einer pulmonalen AVM in Frage kommt. Die weiterführende Diagnostik der Lunge wurde von der Patientin jedoch bislang abgelehnt.

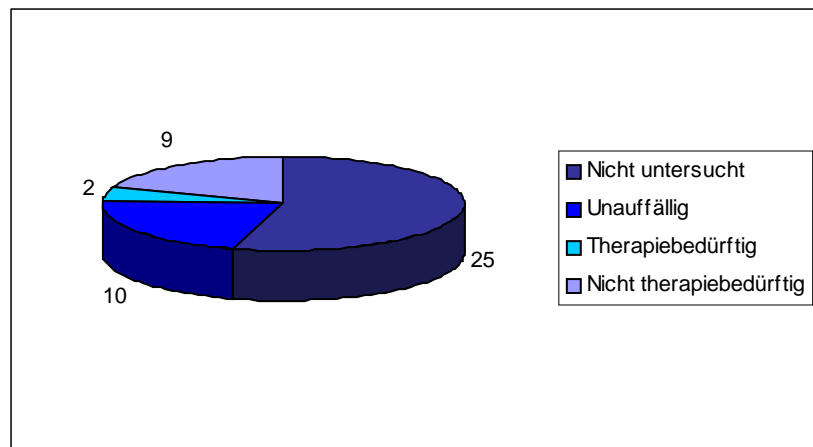
Im Rahmen der allgemeinen körperlichen Untersuchung der Patienten wurde auch ein neurologischer Status erhoben. Insbesondere wurde auf Lähmungen, Sensibilitätsstörungen und trophische Störungen am Körperstamm und den Extremitäten geachtet. Diese Untersuchungen erfolgten mit Hinblick auf die eventuellen spinalen Prozesse. Vaskuläre Malformationen im Bereich des Spinalkanals sind sehr selten, weshalb keine routinemässige bildgebende Diagnostik des Rückenmarks durchgeführt wurde. Die im Rahmen der übrigen bildgebenden Untersuchungen miterfassten Anteile des Spinalkanals wurden diesbezüglich befundet, Auffälligkeiten zeigte jedoch keiner der Patienten und keiner der Angehörigen mit Hinblick auf raumfordernde Prozesse vaskulärer Genese.

### ***Ergebnisse der Screeninguntersuchungen - Auge***

Seit dem Jahr 2000 leiteten wir zusätzlich augenärztliche Untersuchungen ein. Bisher konnten bei elf von einundzwanzig untersuchten Patienten weitere Manifestationen der hereditären hämorrhagischen Telangiektasie auch im Bereich der Augen neben den üblichen Haut- und Schleimhauterscheinungen identifiziert werden (Abb. 11).

Bei einem Patienten (männlich, 57 Jahre) zeigten sich diese Veränderungen klinisch in Form von Konjunktivablutungen. Eine Patientin (weiblich, 89 Jahre) hatte eine Netzhautblutung mit Sehinderung erlitten. In einem Fall (42 Jahre) wies die Patientin fragliche Mikroaneurysmen der Konjunktiva auf, welche regelmäßig augenärztlich kontrolliert werden sollten. Bei den restlichen Patienten handelte es sich um nicht therapiebedürftige, bisher klinisch unauffällige Telangiektasien der Konjunktiva, des Fornix oder der subtarsalen Schleimhäute.





*Abb. 11: Augenbeteiligung durch arteriovenöse Malformationen in unseren HHT-Patienten*

### ***Ergebnisse der Screeninguntersuchungen - Haut und Schleimhaut***

Alle 46 Patientinnen und Patienten wurden auf das Vorhandensein von Telangiectasien der Haut und Schleimhaut untersucht. Lediglich bei einem Patienten (männlich, 13 Jahre) konnten keine Telangiectasien der Haut- und Schleimhaut beobachtet werden. Schleimhauttelangiectasien fanden wir in der Nase, im Bereich des weichen und harten Gaumens (21/45), der Lippen (16/45), der Zunge (15/46) und der Wange (10/46). Sporadische Schleimhautveränderungen fanden sich des Weiteren am Zungengrund (2/45), am Zahnfleisch (1/45), an der Rachenhinterwand (2/45) und an der Epiglottis (1/45). Blutende Läsionen aus dem Mundboden traten nur vereinzelt auf.

Zwei Patientinnen beklagten rezidivierende Blutungen aus dem Zungengrund, die in beiden Fällen therapiebedürftig waren. In einem der beiden Fälle (weiblich, 76 Jahre) wurde in der, wegen einer starken Blutung initiierten Angiographie, ein Aneurysma der Arteria lingualis diagnostiziert, welches mittels Katheterembolisation in der hiesigen Abteilung für Neuroradiologie erfolgreich behandelt werden konnte.

In zwei weiteren Fällen berichteten Patienten über Blutungen aus Telangiektasien des Gaumens (männlich, 62 Jahre) und der Wange (weiblich, 54 Jahre), therapeutische Maßnahmen mussten hier nicht vorgenommen werden.

Telangiektasien der Haut, ein weiteres stigmatisierendes Merkmal der HHT (Abb. 12), wiesen 40 der 46 Patienten auf. Auffällig war, dass die Ausprägung der Telangiektasien sowohl in der Größe als auch in der Zahl mit dem Alter zunahm. Über die Hälfte der Patienten und Patientinnen wiesen Telangiektasien der Wangenhaut (26/40) auf, gefolgt in der Häufigkeit von Veränderungen des Nasenrückens (17/40), der Ohrmuscheln (15/46), der Finger (9/40), der Handflächen (7/40), des Stamms (4/40) und der Zehen (2/40).



*Abb. 12: Typische Telangiektasienverteilung in der Gesichtshaut bei einer 87-jährigen HHT-Patientin.*

In zwei Fällen (weiblich, 61 und 68 Jahre) kam es zu rezidivierenden Blutungen aus den Fingerkuppen sowie den Zehen, weshalb eine wiederholte laserchirurgische Koagulation der pathologischen Gefäße notwendig war, um eine Reepithelisierung dieser Körperteile zu ermöglichen.

Bei einer 26 jährigen Patientin traten trotz mehrfacher Koagulationen regelmäßige unstillbare Blutungen aus einer Hauttelangiectasie rechts supraclavikulär auf. Da sich die Patientin hierdurch stark beeinträchtigt fühlte wurde, in Übereinstimmung mit hinzugezogenen Kollegen der Hautklinik, eine chirurgische Resektion des Areales empfohlen.

### ***Ergebnisse der Screeninguntersuchungen - Urogenital- und Gastrointestinaltrakt***

Im Rahmen der allgemeinen Anamneseerhebung wurden unsere Patienten zu Erkrankungen des Urogenitaltraktes insbesondere mit Hinblick auf Blutungen befragt. In der gesamten Patientengruppe fand sich lediglich eine Patientin (weiblich, 53 Jahre), die über eine auswärts diagnostizierte Gefäßveränderung in diesem Bereich berichtete. Die Patientin hatte eine Episode von Makrohämaturie und Urinretention aufgrund von Koageln, welche die Urethra verlegten, erlebt, woraufhin sie sich fachärztlich hatte untersuchen lassen. Nähere Angaben zur genauen Lokalisation der Gefäßveränderungen konnten nicht mehr eruiert werden.

Eine routinemäßige flexible Endoskopie zur Feststellung von gastrointestinalen Telangiectasien wurde nicht durchgeführt, da diese Verfahren invasiv und nicht für Reihenuntersuchungen geeignet sind. Im Rahmen von vorangegangenen Untersuchungen hatten sich jedoch elf Patienten bereits auswärts einer Magen- u./o. Darmspiegelung unterzogen.

Durch diese Untersuchungen wurden bei fünf Patienten (5/11) Telangiectasien im oberen Abschnitt des Verdauungstraktes (Ösophagus, Magen und Duodenum). In einem der Fälle (männlich, 75 Jahre) wurden zusätzlich Gefäßfehlbildungen im Kolon diagnostiziert. In drei weiteren Fällen (3/11) wurde ein Ulcus duodeni beobachtet. Fraglich ist, ob es sich um erosive Schleimhautläsionen handelte, welche aufgrund blutender Telangiectasien entstanden sein könnten oder ob es sich um genuine Ulcera

duodeni handelte. Insgesamt 3 Patienten zeigten keine pathologischen Befunde in der Endoskopie. Bei einer Patientin (weiblich, 61 Jahre) konnte bei der körperlichen Untersuchung eine anale Telangiektasie diagnostiziert werden, aus der es wiederholt geblutet hatte.

Der Vater einer unserer Patientinnen (weiblich, 27 Jahre), bei welchem eine gastrointestinaler Beteiligung durch HHT bekannt gewesen war, starb im Alter von 40 Jahren an einer Ösophagusblutung mit Aspiration.

### ***Ergebnisse der Screeninguntersuchungen - Blutgerinnung***

Bezogen auf unser Patientengut lag in 6/46 Fällen ein pathologischer gerinnungsphysiologischer Befund vor. In einem Fall zeigte sich ein „von-Willebrand“-Syndrom Typ I (1/46), in drei Fälle ein Faktor-XII-Mangel (3/46), in einem Fall lag eine Thrombozytenaggregationsstörung (1/46) und in einem Fall eine essentielle Thrombozythämie (1/46) vor.

Bei dem ersten Patienten wurde die Gabe von Desmopressin im Falle einer therapieresistenten Blutung empfohlen. Hiermit konnte, bei Episoden von unstillbarer Epistaxis, eine deutliche Besserung erzielt werden.

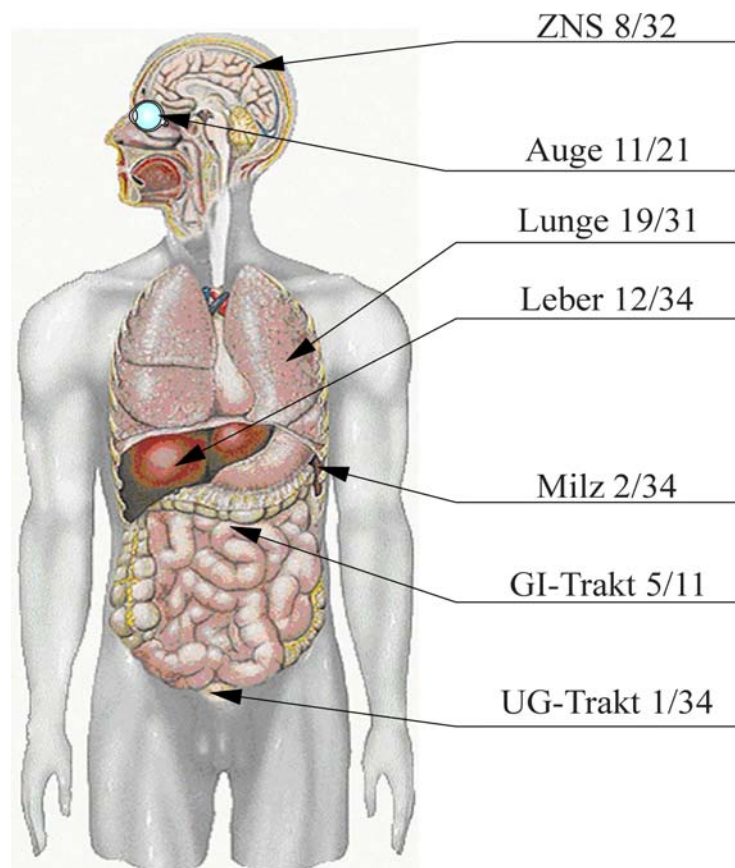
Der Mangel an Faktor XII äußerte sich in Form einer verlängerten PTT und wurde als Kontaktaktivierung im Rahmen der Grunderkrankung angesehen. Eine relevante Auswirkung auf die Blutungsneigung wurde ausgeschlossen. Da der Faktor-XII-Mangel mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergehen kann, wurde nach Empfehlung des Instituts für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie der Philipps-Universität Marburg eine Antikoagulation zur Thromboseprophylaxe eingeleitet.

Die Thrombozytenaggregationsstörung konnte nicht weiter untersucht werden, da der Patient keine weitere Abklärung wünschte.

Die essentielle Thrombozythämie wurde als myeloproliferative Erkrankung gewertet. Es wurde eine zytoreduktive Therapie eingeleitet nach Empfehlung der Kollegen der Klinik für Hämatoonkologie der Philipps-Universität Marburg.

### ***Zusammenfassende Ergebnisdarstellung***

Die Ergebnisse unserer Untersuchung auf AVM der inneren Organe ist nachfolgend als Abbildung dargestellt (Abb. 13) und im Anhang als Tabelle 2 zusammengefasst.



*Abb. 13: Zusammenfassende Darstellung der Inzidenz von AVM's in den verschiedenen Organen und Systemen in unserer Patientengruppe.*

Das diagnostische Procedere in Bezug auf die präventive Detektion okkultter Gefäßfehlbildungen wird im Folgenden organbezogen in Form von Flussdiagrammen zusammengefasst (Abb. 16-20 im Anhang).

## **4. Diskussion**

Die hereditäre hämorrhagische Telangiektasie ist eine Erbkrankheit mit autosomal dominantem Erbgang, welche im Alter von 50 Jahren eine Penetranz von 97% aufweist. Homozygote Merkmalsträger sind nicht lebensfähig (Pau et al., 2001). Bisher sind im Rahmen der HHT Mutationen in zwei kodierenden Genen für Proteine in den endothelialen Zellen identifiziert worden. Beide Proteine spielen eine wichtige Rolle in der Angiogenese (Azuma, 2000). Die Prävalenz von 1-2 Fällen pro 100.000 Einwohner steigt auffälligerweise in bestimmten Regionen und erreicht Werte von bis zu 1: 2351 Einwohner in Ain (Frankreich). Hierbei handelte es sich um sehr abgeschiedene Gegenden mit geringer genetischer Durchmischung der Bevölkerung. Besonders betroffen sind abgelegene Bergregionen oder Inseln wie zum Beispiel die Insel Fünen in Dänemark (Azuma, 2000; Ramírez et al. 2000; Maher et al. 2001).

### **4.1. Geschichte und Diagnosestellung**

Die hereditäre hämorrhagische Telangiektasie wurde schon im neunzehnten Jahrhundert erstmals beschrieben. Trotzdem vergingen mehr als hundert Jahre, bis ein einheitliches Konzept entwickelt wurde, das erlaubte, die Diagnose in einer weltweit vergleichbaren Weise zu stellen.

Die HHT ist ein Syndrom, welches durch drei Merkmale definiert wird: 1.- die dilatative Gefäßveränderungen der Haut, Schleimhaut und Viszeralorgane, 2.- die Blutungen, welche konsekutiv aus ihnen entstehen können (hier insbesondere die Epistaxis) sowie 3.- die gehäufte Inzidenz der vaskulären Missbildungen bei Individuen aus einer Familie. Sutton (1864) und Babbington (1865) berichteten über hereditäre Epistaxis, ohne Bezug auf Hautmanifestationen zu nehmen. Legg beschrieb im Jahre 1876 als Erster einen Fall von Blutungsneigung, welche er als Hämophilie interpretierte, der von multiplen Hautveränderungen begleitet war. Zu der Symptombkombination des hereditären Auftretens und der gehäuften Epistaxis addierte Rendu 1896 die telangiektatischen Veränderungen in der Haut und Schleimhaut als weitere Zeichen

dieser Erkrankung. Osler beschrieb zusätzlich und zum ersten Mal den Zusammenhang mit Magengefäßveränderungen (1901). Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts erschienen die Arbeiten von Weber (1907) und von Hanes (1909). Hanes etablierte den Begriff „Hereditäre Hämorrhagische Telangiektasie“ (HHT) zur Bezeichnung dieses Krankheitsbildes.

Im Allgemeinen galten schon im zwanzigsten Jahrhundert die Triade aus Epistaxis, Haut- bzw. Schleimhauttelangiektasien und einer positiven Familienanamnese als diagnostische Kriterien zur Diagnosestellung der HHT. Mit fortschreitendem Erkenntnisstand wurden zunehmend häufiger auch arteriovenöse Malformationen in anderen Organen wie der Leber, der Milz, dem Gehirn, der Lunge, den Augen, den Nieren und dem Gastrointestinaltrakt nachgewiesen.

Bis zur Implementierung der diagnostischen Kriterien des Scientific Advisory Board der Selbsthilfeorganisation HHT Foundation Int. gab es keine einheitlichen Parameter, nach denen die Diagnose einer HHT verlässlich zu stellen gewesen wäre. Gülzow zum Beispiel berichtete 1969 in einer Arbeit über die gastrointestinale Beteiligung bei der HHT über den so genannten „monosymptomatischen Morbus Osler“, eine pathologische Entität, die von rezidivierenden Blutungen aus Telangiektasien der Schleimhaut des Magen-, Darmtraktes gekennzeichnet sein sollte, allerdings ohne familiäre Häufung und ohne Telangiektasien der Haut oder der Schleimhaut der oberen Luftwege. Aus heutiger Sicht wäre in einem ähnlichen Fall weitergehende Untersuchungen indiziert, um die Diagnose zu erhärten oder auszuschließen.

Kjeldsen und Kjeldsen berichteten über ein Patientenkollektiv, bei dem die Diagnose HHT anhand von zwei von drei Parametern gestellt wurde: Telangiektasienanzahl von mindestens 15 auf Haut oder Schleimhaut und/oder positive Familienanamnese und/oder rezidivierendes Nasenbluten (Kjeldsen und Kjeldsen, 2000).

Das Scientific Advisory Board der Selbsthilfeorganisation HHT Foundation Int. fasste aus vorgenannten Gründen im Jahre 1997 in Curaçao den Entschluss, die klinische Kriterien zur Diagnosestellung der HHT umfassender zu präzisieren. Im Jahr 2000



wurden die sogenannte Curaçao-Kriterien veröffentlicht. Hierbei sollen die vier Kriterien Epistaxis, positive Familienanamnese, viszerale Veränderungen und Telangiektasien der Haut und Schleimhäute bei der Diagnosestellung berücksichtigt werden. Die Diagnose HHT gilt als gesichert, wenn 3 der oben genannten Merkmale bestehen – sie gilt als möglich oder wahrscheinlich, wenn 2 Merkmale beobachtet werden können und als unwahrscheinlich, wenn nur 1 Merkmal festgestellt werden kann (Shovlin et al., 2000).

Obwohl vor kurzem ein molekulargenetisches Diagnoseverfahren entwickelt werden konnte (Pasche et al., 2003), welches die Diagnostik einer HHT insbesondere bei asymptomatischen Angehörigen ermöglicht, fußt derzeit die Diagnosestellung einer HHT noch auf den Richtlinien des Scientific Advisory Board der Selbsthilfeorganisation HHT Foundation Int. Bei der vorliegenden Untersuchung haben wir uns an die o.g. Richtlinien gehalten. Hiermit wollten wir die Diagnose auf einheitlicher und vergleichbarer Grundlage erstellen.

Andere Krankheitsbilder können ähnliche Merkmale wie die HHT aufweisen. Differentialdiagnostisch muss immer an das sog. *CREST-Syndrom* gedacht werden. Dieses ist eine Variante der Sklerodermie mit Calcinosis cutis, Raynaud-Phänomen, Ösophagus-Hypomobilität, Sklerodaktylie und Telangiektasien. Gelegentlich wird beim CREST-Syndrom ein hereditärer Charakter der Erkrankung mit begleitenden gastrointestinalen Blutungen beobachtet. Die *Ataxia telangiectatica* geht ebenfalls mit multiplen kutanen Gefäßmissbildungen einher, wobei die neurologischen und psychischen Symptome der Krankheit im Vordergrund stehen.

Des weiteren ist die Abklärung weiterer Faktoren, welche zur Blutung führen können, wie zum Beispiel Gerinnungsstörungen, notwendig. Die Kombination von Morbus Osler mit einer Alteration der Gerinnungskaskade wird wiederholt in der Literatur beschrieben (Hanna et al., 1984; Shovlin, 1997; Marchuk et al., 1998).

## 4.2. Angiogenese in der HHT

Die Blutungen in der HHT werden durch eine multisystemische Angiodysplasie erklärt (Azuma, 2000; Sabba et al. 2001). Ihre Pathogenese lässt sich durch einen Defekt im TGF (Tissue growth factor)- $\beta$ -Signalsystem erklären (Arthur et al., 2000; Azuma, 2000; Paquet et al., 2001). Dieses Signalsystem besteht aus einer Zytokingruppe, welche die Synthese der extrazellulären Matrix sowie die Migration der Endothelialzellen steuert und deren Wachstum und Differenzierung fördert. Diese Zytokine spielen eine wichtige Rolle in der Hämatopoese, in der Immunregulation und in der Angiogenese (Pepper, 1997; Risau, 1997). Zu dieser Gruppe gehören verschiedene Proteine wie TGF- $\beta$  oder Activin, welche die Endothelialzellenproliferation hemmen und die Produktion der extrazellulären Matrix beschleunigen. Des weiteren gehören zu dieser Gruppe morphogenetische Proteine (BMP), welche die Proliferation von glatten Muskulaturzellen hemmen. Daraus resultiert eine Steuerung der Interaktionen zwischen Endothelialzellen und Zellen der glatten Muskulatur durch das TGF- $\beta$ -System während der Angiogenese (Barbara et al., 1999).

Die Angiogenese beinhaltet nicht nur die primäre Gefäßbildung während der Gestation, sondern stellt auch einen dynamischen Prozess dar, welcher sich bis ins postnatale Leben hinzieht (Sabba et al., 2001). Nach der initialen Formation eines primitiven Kapillarplexus findet das Wachstum und die Aussprossung der Gefäße statt. Auf dieser Basis entsteht ein komplexes, interkommunizierendes Netz. Die Neubildung von Gefäßen ist physiologisch im Sinne der Wundheilung und Fortpflanzung, kann aber auch in Zusammenhang mit pathologischen Prozessen stehen wie z. B. rheumatischen Erkrankungen oder der Ausbildung von Tumoren sowie deren Metastasierung (Risau, 1997).

Die HHT ist eine autosomal dominant vererbte, genetisch heterogene Erkrankung, deren Entstehung durch Mutationen in wenigstens zwei verschiedenen Genen in Chromosom 9 und 12 erklärt wird. Verschiedene Formen von Mutationen korrespondieren mit den klinischen Phenotypen der HHT. Sie betreffen die Kodierung von zwei endothelialen Transmembranproteinen: Endoglin auf Chromosom 9 (9q33-34, oder Locus ORW1) bei

der sogenannten HHT 1 (McAllister et al., 1994) und ALK-1 (Activin receptor-like kinase 1) auf Chromosom 12 im Locus 12q13 (ORW2) bei der HHT 2 (Johnson et al., 1996). Diese Proteine gehören der Familie der TGF- $\beta$ -Rezeptoren an und binden die Zytokine der TGF- $\beta$ -Gruppe. Ihnen wird eine wichtige Rolle bei der Erhaltung der Gefäßwandintegrität zugeschrieben. TGF- $\beta$ 1 fördert die Differenzierung der mesenchymalen Zellen in Perizyten und glatte Muskelzellen, welche die Endothelien stabilisieren. Besonders bedeutend scheint TGF- $\beta$ 1 für die Entwicklung der Gefäßwandmuskulatur der Lunge zu sein, so dass es einsichtig erscheint, dass eine Alteration die Ausbildung von PAVM begünstigen könnte. ALK-1 und Endoglin sind im Rahmen einer Kettenreaktion verbunden, deren Endeffekt die Steuerung der Angiogenese ist (Azuma, 2000).

Endoglin ist ein Glykoprotein mit transmembranöser Lokalisation, welches als endothelialer Zellmarker erkannt wird. Es handelt sich um einen TGF- $\beta$ -Rezeptor Typ III, welcher die TGF- $\beta$ -Signaltransduktion moduliert (Barbara et al., 1999). Die Rolle von Endoglin scheint wichtig zu sein für Wachstum und Modellierung der primitiven Gefäßnetze sowie für die normale Herzentwicklung, wobei die genaue Funktion nicht bekannt ist. Demgegenüber können die frühen Phasen der Angiogenese in Abwesenheit dieses Proteins stattfinden (Bourdeau et al., 1999). Es sind mittlerweile über 30 verschiedene Mutationen dieses Proteins beschrieben worden (Marchuk et al., 1998).

Li und Mitarbeiter (1999) konnten am Mausmodell feststellen, dass beim Fehlen von Endoglin die Mäuse im frühen embryonalen Stadium sterben. Die histologischen Untersuchungen zeigten eine mangelhafte Entwicklung der glatten Muskulatur der Gefäße und fehlende Hinweise einer Gefäßremodellierung. Bei homozygotem Mangel an Endoglin (Eng  $-/-$ ) trat der Tod am 10.-10,5. embryonalen Lebenstag auf. Diese Tiere wiesen eine defekte Entwicklung des Herzkreislaufsystems auf. Mäuse mit heterozygoten Merkmalen (Eng  $-/+$ ) weisen in manchen Fällen HHT-Symptome wie Telangiektasien und Epistaxis auf, in anderen Fällen entwickeln sie sich normal.

ALK-1 ist ein Rezeptor für die TGF- $\beta$ 1-Zytokine. Es sind 7 verschiedene Rezeptoren für TGF- $\beta$ 1 bekannt. Diese Rezeptoren befinden sich vermehrt in der Lunge und in der

Plazenta sowie am 8. Tag der Embryogenese in den Regionen mit vermehrter Gefäßbildung, in embryonalen wie auch in extraembryonalen Geweben sowie in deciduellen Gefäßendothelien (Dickson et al., 1995; Sabba et al., 2001). In HHT-Patienten Typ II wurden bisher über 30 Mutationen dieses Proteins identifiziert (Sabba et al., 2001).

Ein Mausmodell zeigt, dass heterozygote Mäuse (ALK-1  $-/+$ ) eine normale Entwicklung aufweisen. Homozygote Mäuse hingegen sind nicht lebensfähig aufgrund der Degeneration des Kapillarenplexus in Kavernome und dilatierte Gefäße. Erhöhte Konzentrationen von Proteasen und angiogenetischen Faktoren begleiten diese Gefäßmalformationen, welche eine eingeschränkte Dehnbarkeit der glatten Muskulatur aufweisen (Oh et al., 2000).

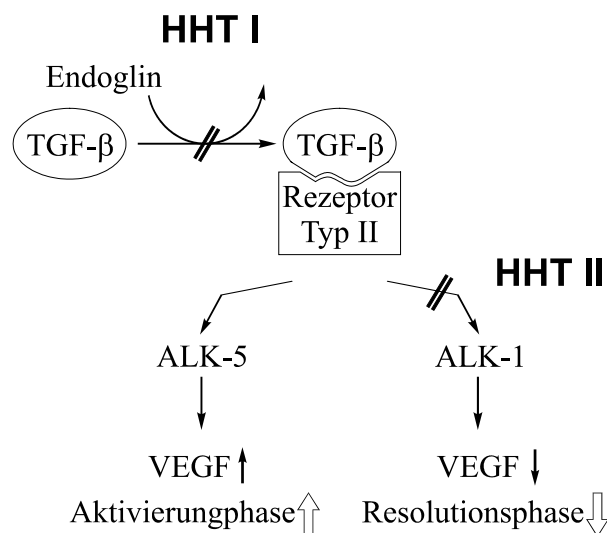


Abb. 14: Modell der TGF- $\beta$ -Signale in der Angiogenese. Endoglin aktiviert das TGF- $\beta$ -System und seine Aktivität über ALK-1 (Resolutionsphase) und ALK-5 (Aktivierungsphase). Bei der HHT I werden beide Reaktionsketten unterbrochen, bei der HHT II die Kette über das ALK-1. Daraus entsteht eine Dysregulation der Angiogenese (modifiziert nach einem Schema von Azuma, 2000)

Die Signale des TGF- $\beta$ -Systems werden in den endothelialen Zellen durch ALK-1 und ALK-5 vermittelt (Abb.14). Die Aktivierung des ALK-1 führt zu einer Repression der Aktivität von Proteasen und angiogenetischen Faktoren wie Plasminogenaktivator und VEGF (vascular endothelial growth factor). Die Aktivierung der ALK-5-Kettenreaktion bewirkt die Suppression der oben genannten Faktoren. In HHT Typ I sind durch die

Endoglinmutationen beide ALK-Routen beteiligt. Die ALK-1-Mutationen in der HHT Typ II hemmen lediglich die durch ALK-1 vermittelte Reaktion. Diese Dysregulationen führen zur Stimulierung der Aktivationsphase der Angiogenese und hierdurch entstehen arteriovenöse Verbindungen zwischen ektatischen Venolen und Arterien (Sabba et al., 2001).

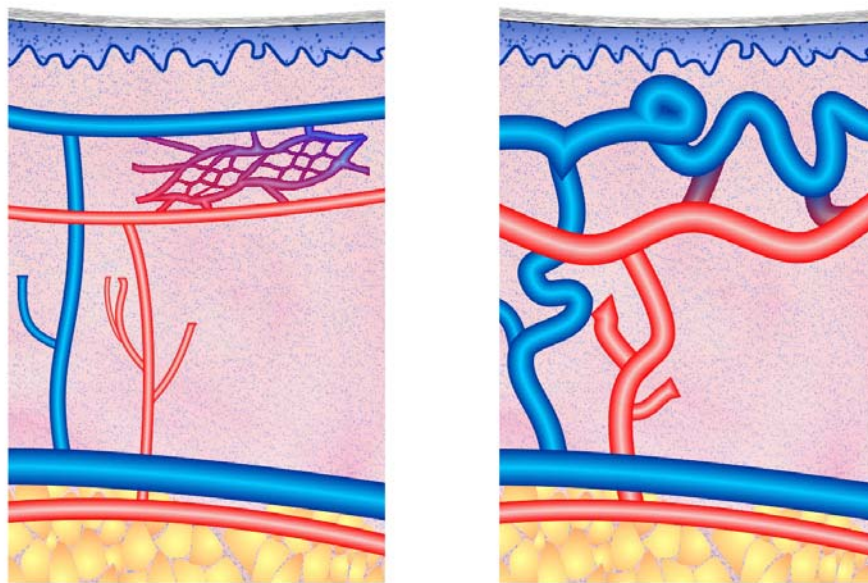
### **4.3. Histologie und Pathophysiologie**

Der hereditären hämorrhagischen Telangiektasie liegt eine Fehlbildung der Kapillaren, Venolen und Arteriolen zugrunde. Schon vor über dreißig Jahren wurde postuliert, dass Telangiektasien der HHT keine angioblastische Neubildungen sind, sondern Zeichen einer Erkrankung, welche durch dynamische Faktoren, Stoffwechselstörungen, Belastung und Reize manifest werden können (Gülzow et al., 1969). Bei der HHT lassen sich Defekte der fibroelastischen Fasern der Gefäßwände, Dysplasien der Lamina elastica und der stark proliferierenden Muskelzellen beobachten (Caselitz et al., 2001). Ein Defekt der Basalmembran lässt sich allerdings nicht erkennen (Jahnke, 1970). Aufgrund der Defekte in der Lamina elastica können schon in den fetalen Phasen der Angiogenese kleine Shunts entstehen, so dass an diesen Schwachstellen sich später durch Aussackungen Aneurysmen ausbilden können (Caselitz et al., 2001).

Über die histologischen und proliferativen Merkmale der Telangiektasien und anderer Gefäßmalformationen der HHT ist bis zum heutigen Tag noch wenig bekannt. Die histologische Untersuchung mit der Verhoeff-Färbung lässt folgendes erkennen: Die Lamina elastica erscheint blau bis schwarz, die Arterien zeigen eine doppelte Schicht aus elastischen Fasern sowie eine Verdickung der Media der glatten Muskulatur. Die Venen weisen eine irreguläre und dünnere Lamina elastica auf (Noval Menendez et al., 1998).

Auf der Basis von anatomisch-pathologischen Untersuchungen konnte ein Wachstumsmodell dieser Gefäße nachempfunden werden (Jacobson, 2000). Die primäre

Läsion ist eine vergrößerte oder dilatierte postkapilläre Venole. Diese kann wachsen und überproportional Muskelzellen produzieren. Die Verbindung zu Arteriolen besteht über Kapillaren, so lange deren Durchmesser weniger als 2 mm beträgt. Durch Elongation und Konvolutbildung erweitert sich die Verbindung Kapillare-Arteriole und es entsteht am Ende ein direkter Übergang Venole-Arteriole, der sogenannte AV-Shunt (Abb. 15), mit einem gestörten Sauerstoffaustausch im Gewebe. Hierdurch erklärt sich die rote Farbe der Läsionen (Braverman et al., 1990; Jacobson, 2000).



*Abb. 15: Im gesunden vaskulären System ist zwischen das arterielle und das venöse System das Kapillarnetz geschaltet, in dem der Sauerstoffaustausch stattfindet. Bei der HHT bilden sich pathologische Kurzschlüsse zwischen Arteriolen und Venolen aus.*

Die typischen Läsionen bei der HHT sind große Gefäßkanäle mit einer einzigen Schicht aus Endothelialzellen (Jahnke, 1970). Sowohl Endothelialzellen als auch die glatten Muskelzellen sind normal entwickelt (Jacobson, 2000), allerdings beschreibt Jahnke eine auffällige Verdickung des Muskelgewebes im Vergleich mit normalen Gefäßen. Die Muskelzellen bilden keine durchgängige Schicht, was ein Grund für eine insuffiziente Kontraktilität sein könnte und somit ein Hindernis für die Hämostase bei kleinen Traumen darstellen würde (Jahnke, 1970). Die am Endothelium oder lumennah liegenden Perizyten zeigen vermehrte Stressfasern. In den ersten Stadien der

Venolendilatation und in den pathologischen arteriovenösen Übergängen lässt sich ein lymphozytäres Infiltrat erkennen (Jacobson, 2000). Die dilatierten Gefäße sind von vermehrter Fibrose mit mononukleären Infiltraten umgeben. Besonders ausgeprägt ist bei der hepatischen Beteiligung durch HHT die perivasale Fibrose in der Leber, welche in Form von Fibrosebändern auftritt (Jaspersen et al., 1994). Die mononukleären Zellen der Infiltrate entsprechen zum größten Teil Lymphozyten mit wenigen Monozyten und Makrophagen. Bisher ist die Rolle dieser Lymphozyten in der Telangiektasiebildung unklar, da sie sowohl im Bereich hämorrhagischer Telangiektasien als auch in den Infiltraten um nicht-hämorrhagische Telangiektasien gefunden werden (Braverman et al., 1990).

Die Tatsache, dass der Endoglinmangel sowohl in kranken als auch in gesunden Gefäßen nachweisbar ist, lässt vermuten, dass ein auslösender Faktor zusätzlich für die Entstehung von Telangiektasien notwendig ist (Bourdeau et al., 2000). Hier käme eine sekundäre regulierende Aktivität der Lymphozyten und der glatten Muskelzellen in Frage (Sabba et al., 2001).

Im Rahmen des Morbus Osler treten darüber hinaus nicht nur Veränderungen des Endotheliums und des Gefäßsystems, sondern zudem auch im gesamten Bindegewebe auf, hieraus resultieren kutane Hyperelastizität, Kyphoskoliose oder eine Neigung zur Ausbildung von Lungenemphysemen oder Aortenaneurysmen (Caselitz et al., 2001).

#### **4.4. Gerinnungsstörungen als zusätzliche Blutungsrisikofaktoren**

Rezidivierende Blutungsepisoden aus Schleimhäuten und Haut sind typische Merkmale der HHT. Eine Behandlung der Blutungen kann sich derart schwierig gestalten, dass die Frage gerechtfertigt ist, in wie fern Gerinnungsstörungen als zusätzliche Risikofaktoren in Betracht gezogen werden können.

Eine sorgfältige Anamnese kann helfen, zusätzliche Risikofaktoren aufzudecken. Hierzu zählen Gerinnungsstörungen, welche durch therapeutisch eingesetzte Inhibitoren des Gerinnungssystems wie z. B. die Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Marcumar®) verursacht werden können. Eine durch die Inhibition der Cyclooxygenase erzielte Thrombozytenaggregationshemmung nach Gabe von Azetylsalizylsäure kann ebenso Blutungen begünstigen. Andere nichtsteroidale Antiphlogistika können ebenfalls in erhöhter Dosis zu einer Thrombozytenaggregationsstörung führen.

Auch eine Thrombozytopenie kann Blutungen aggravieren. Thrombozytopenien werden auf Bildungsstörungen im Knochenmark und/oder auf einen gesteigerten peripheren Umsatz zurückgeführt. Bick und Fekete (Bick und Fekete, 1978) gehen davon aus, dass bis zu 50% der HHT-Patienten unter einer geringgradigen disseminierten intravasalen Gerinnung leiden. Hierbei wird ein ähnlicher Mechanismus wie bei dem „Kasabach-Merrit“-Syndrom in den sog. Riesenhäangiomen angenommen. Eine Störung der laminaren Blutströmung in den Gefäßmissbildungen führt im pathologisch strukturierten Endothelium zur Aktivierung der Gerinnungskaskade und zur Thrombozytenaggregation. Hiermit wird eine disseminierte intravasale Gerinnung ausgelöst. Dieses Phänomen findet sich in ähnlicher Weise in den AVM im Rahmen der hereditären hämorrhagischen Telangiektasie und wird hier als „Mini-Kasabach-Merrit-Syndrom“ bezeichnet (Bick und Fekete, 1978).

Eine weitere Ursache für eine Thrombozytopenie im Rahmen der HHT kann der Hypersplenismus sein. Wenn sich in der Milz von HHT-Patienten Gefäßmissbildungen finden, so kann dies zu einer vermehrten Sequestration von Blutzellen in diesem Organ führen. Dieses Phänomen ist z. B. in Verbindung mit einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) beschrieben (Bick, 1981; Notoya et al., 2000). In solchen Fällen kann eine Splenektomie zur Besserung der Symptomatik führen. Postoperativ wird eine Normalisierung der Thrombozytenzahl, Minderung der Thromboseneigung und der sekundären Blutungsneigung beobachtet (Notoya et al., 2000).

Weitere Gerinnungsstörungen stellen die sog. Defektkoagulopathien dar. In der Literatur finden sich Berichte über eine Assoziation einer HHT mit einer Hämophilie



(Quick, 1968; Esham et al., 1974; Maggi et al., 1983) oder einem „von-Willebrand“-Syndrom (Ahr et al., 1977; Conlon et al., 1978; Hanna et al., 1984). Die Hämophilie und das „von-Willebrand“-Syndrom machen 95% aller angeborenen Koagulopathien aus.

Die Hämophilie wird rezessiv über das X-Chromosom vererbt. Es werden drei Formen dieser Krankheit unterschieden. Bei der Hämophilie Typ A kann der Faktor VIII fehlen oder in seiner Aktivität begrenzt sein. Demgegenüber beobachtet man bei der Hämophilie B das Fehlen oder die Inaktivität des Faktors IX (Hoyer, 1987; White und Shoemaker, 1989). Die Angaben in der Literatur bezüglich der Assoziation einer Hämophilie mit einer HHT beziehen sich in beiden Fällen auf einen Faktor-VIII-Mangel (Esham et al., 1974; Maggi et al., 1983).

Im neunzehnten Jahrhundert wurde zunächst die HHT als eine Form von Hämophilie mit begleitenden Hauterscheinungen interpretiert (Legg, 1876). Die Kombination einer Hämophilie (bei der die Patienten nach leichten Traumen und sogar spontan unter Blutungen leiden) und der HHT mit der multisystemischen Angiodysplasie kann zu Blutungsereignissen mit dramatischen Ausprägungen führen. Dies kann zu lebensbedrohlichen Situationen führen, die die Gabe von enormen Mengen an „fresh frozen plasma“ und Erythrozytenkonzentraten notwendig machen kann (Esham et al., 1974).

Bei dem „von-Willebrand“-Syndrom (auch „von-Willebrand-Jürgens“-Syndrom genannt) ist das Auftreten von spontanen Blutungen im Vergleich zur Hämophilie deutlich geringer. Hierbei finden sich sowohl angeborene als auch erworbene Formen. Unter den angeborenen Formen finden sich drei Typen I bis III, wobei es sich bei dem Subtypus I um einen Mangel, bei dem Subtypus III um das Fehlen des „von-Willebrand“-Faktors (vWF) und bei dem Subtypus II um das Fehlen von aktiven Polymeren des „vWF“ handelt. Auch der Erbgang ist unterschiedlich, der Typ I wird autosomal-dominant, der Typ III autosomal-rezessiv vererbt. Zu den wichtigen Funktionen des „von-Willebrand“-Faktors zählen der Schutz des Faktors-VIII vor proteolytischem Abbau, die Aktivität als Carrier-Protein des Faktors-VIII, das Fördern

der Thrombozytenadhesion an freiliegendes subendotheliales Kollagen in der primären Blutstillung und die Stimulation der Thrombozytenaggregation.

Der vWF wird in den Megakaryozyten und in den Endothelien synthetisiert (Foster et al., 1987). Das Gen für den vWF befindet sich auf Chromosom 12 (Ruggeri und Zimmerman, 1987; Zimmerman und Ruggeri 1987). Aus diesen letzten zwei Faktoren kann eine Verbindung zur HHT entnommen werden, liegt doch der HHT eine Pathologie des Endotheliums zugrunde (McAllister et al., 1994; Johnson et al., 1996; Azuma, 2000; Sabba et al. 2001) und sowohl die angeborene Form des von-Willebrand-Syndroms als auch die HHT-2 entstehen aufgrund eines Defektes der genetischen Information des Chromosoms 12 (Johnson et al., 1996). Die HHT ist eine genetisch heterogene Erkrankung, welche durch verschiedene Formen von Mutationen hervorgerufen wird, darunter Missense-, Nonsense-, Deletions- und Insertionsmutationen (Pasche et al., 2003). Es stellt sich die Frage, ob sekundäre Mutationen im Bereich des vWF-Gens durch die Verschiebung der DNA-Sequenzen im ALK-1-Gen verursacht werden können.

Bezogen auf unser Patientengut lag in 6/46 Fällen ein pathologischer gerinnungsphysiologischer Befund vor. In einem Fall zeigte sich ein „von-Willebrand“-Syndrom Typ I (1/46), in drei Fällen ein Faktor-XII-Mangel (3/46), in einem Fall lag eine Thrombozytenaggregationsstörung (1/46) und in einem Fall eine essentielle Thrombozythämie (1/46) vor.

Der Mangel an Faktor XII äußerte sich in Form einer verlängerten PTT und wurde als Kontaktaktivierung im Rahmen der Grunderkrankung angesehen. Eine relevante Auswirkung auf die Blutungsneigung wurde ausgeschlossen. Da der Faktor-XII-Mangel mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergehen kann, wurde nach Empfehlung des Instituts für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie der Philipps-Universität Marburg eine Antikoagulation zur Thromboseprophylaxe eingeleitet. Die Thrombozytenaggregationsstörung konnte nicht weiter untersucht werden, da der Patient (75 Jahre) keine weitere Abklärung wünschte. Die essentielle Thrombozythämie (67 jährige Patientin) wurde als myeloproliferative Erkrankung gewertet. Es wurde eine

zytoreduktive Therapie eingeleitet nach Empfehlung der Kollegen der Klinik für Hämatoonkologie der Philipps-Universität Marburg. Bei der Patientin mit dem „von-Willebrand-Syndrom“ (69 Jahre) wurde die Gabe von Desmopressin im Falle einer therapieresistenten Blutung empfohlen.

Bei den Fällen des „von-Willebrand“-Syndroms, der Thrombozytenaggregationsstörung und der Thrombozythämie reichte die konventionelle Behandlung der Epistaxis mit dem Nd:YAG Laser nicht aus, um die nasalen Blutungen dauerhaft zu stillen. Im ersten Fall (69 jährige Patientin) wurde nach erfolgloser Lasertherapie und Elektrokoagulation eine Embolisation in mehreren Schritten vorgenommen, erst dann konnte die Blutung unter Gabe von Desmopressin beherrscht werden. Im Allgemeinen konnte somit, bei Episoden von unstillbarer Epistaxis, eine deutliche Besserung erzielt werden. Im zweiten Fall (75 Jahre alter Patient) war die Gabe von über 40 Erythrozytenkonzentraten innerhalb von wenigen Wochen in einem anderen Krankenhaus unserer Therapie vorausgegangen. Im dritten Fall (67 jährige Patientin) musste nach wiederholten Embolisationen der A. facialis und der A. maxillaris eine modifizierte Saunders-Plastik vorgenommen werden.

Zusammenfassend scheinen Gerinnungsstörungen bei HHT-Patienten die Intensität und Dauer der Blutungsereignisse zu verstärken. Wirklich relevante Gerinnungsstörungen könnten in Verbindung mit einer häufig blutendern Vaskulopathie unweigerlich dazu führen, dass die Patienten trotz spezifischer und intensiver Behandlung lebensgefährliche Blutverluste erleiden. Die Ausführungen verdeutlichen in Anbetracht der Komplexität des Krankheitsbildes, dass eine sorgfältige gerinnungsphysiologische Diagnostik bei HHT-Betroffenen vorgenommen werden sollte.

## **4.5. Symptomenkomplex der HHT**

### **4.5.1. Epistaxis**

Die Mehrheit der an einer HHT erkrankten Patienten sind von rezidivierenden Epistaxisepisoden betroffen. Sie treten in 78 bis 96% aller Patienten auf (Plauchu et al., 1989; Bergler und Götte, 1999). Bis zu 80% der Patienten weisen signifikante Blutungen vor dem 30. Lebensjahr auf (Lund und Howard, 1999) und bei 90% der Patienten handelt es sich um die erste Manifestation der Erkrankung (Werner et al., 1997).

Noch gibt es kein einheitliches Behandlungskonzept für das rezidivierende Nasenbluten. Zu den konventionell-chirurgisch therapeutischen Maßnahmen zählen die Elektrokoagulation, die Ligatur der Arteria maxillaris, ethmoidalis oder facialis sowie der Verschluss der Nasenöffnungen nach Young und insbesondere die Dermoplastik nach Saunders als Standardverfahren (Saunders, 1960; Young, 1967). Auch die Embolisation der Arteria maxillaris hat sich in therapieresistenten Fällen als hilfreich erwiesen.

Die Therapie der Epistaxis mit dem Laser hat den Vorteil, dass diese Behandlung in wiederholten Sitzungen in einer relativ schmerzarmen Weise vorgenommen werden kann. Vornehmlich werden Argon-, KTP- und Nd:YAG-Laser eingesetzt, wobei die größten Erfahrungen mit dem Nd:YAG-Laser vorliegen (Shapshay und Oliver, 1984; Kluger et al., 1987; Werner et al., 1997).

Die endovasale Embolisation stellt bei einer massiven Epistaxis eine wichtige Therapiealternative dar, ebenso als ergänzende Maßnahme der therapieresistenten Epistaxis (Fischer et al; 1997; Woerner et al, 1998; Werner, 1999; Esparcia Navarro et al., 1999). Die größte Mehrheit der HHT-Patienten werden ärztliche Hilfe aufgrund rezidivierender Epistaxis benötigen; hier setzt die Aufgabe des Hals-, Nasen- und Ohrenarztes ein. Der HNO-Arzt wird häufig als Erster die Verdachtsdiagnose stellen

und weitere diagnostische Maßnahmen einleiten können (Byahatti et al., 1997).

Die Behandlung beim akuten Nasenbluten muss sorgfältig abgewogen werden. Die bipolare Koagulation eines blutenden, ektatischen HHT-Gefäßkonvolutes kann leicht zur Eröffnung angrenzender Gefäßkonvolute führen. Aus diesem Grunde kann sich die Koagulation sehr schwierig gestalten. In einer solchen Situation sollte eine vordere Nasentamponade, wenn möglich, trotzdem vermieden werden und lediglich wirklich schweren Blutungsereignissen vorbehalten bleiben. Bei der Entfernung einer Nasentamponade kann aufgrund von Schleimhautverletzungen eine erneute Epistaxisepisode auftreten, deren Ausprägung stärker sein kann als zum Zeitpunkt der ersten akuten Blutung. Auch die Häufigkeit der Blutungen in der darauffolgenden Zeit steigert sich, was die stationäre Behandlung nach Entfernung der Tamponade und vor Durchführung der laserchirurgischen Behandlung verlängern kann.

Für die initiale Behandlung einer akuten Epistaxis beim Vorliegen einer HHT hat sich bei zahlreichen Patienten die Applikation einer Salbenplombe als geeignete Maßnahme erwiesen. Wir verwenden hierfür eine weiche Nasensalbe, bei der der Bestandteil Menthol durch Zitronenöl ersetzt wurde. Dem Zitronenöl kommt hierbei kein pharmakologischer Effekt zu. Der eigentümliche Geruch der Vaseline-Lanolin-Zusammensetzung kann hierdurch für die Patienten erträglicher gemacht werden. Menthol als Bestandteil von Nasensalbe wird von HHT-Patientern mit Epistaxis als unangenehm empfunden, da es Blutungsereignisse zu begünstigen scheint. Die Salbe wird mit einer 5 ml Spritze (Braun, Melsungen) über eine aufgesteckte Venenverweilkanüle der Stärke 20 G (Braun, Melsungen) von posterior nach anterior eingebracht. Sollte die Salbenplombe keine ausreichende Blutstillung erzielen und auch eine vorsichtige bipolare Koagulation nicht zum Erfolg führen, wird nach Einsprühen der Nasenhöhle mit abschwellenden Nasentropfen eine mit weicher Nasensalbe durchtränkte Watte in die betroffene Nasenhöhle eingebracht. Diese Form der Nasentamponade führt in der Regel zum Sistieren der Blutung und kann nach wenigen Stunden entfernt werden, ohne dass eine erneute Epistaxis auftritt. Sollte trotzdem eine konventionelle Nasentamponade (mit Vaseline durchtränkte 2 cm breite Gazestreifen) nötig sein, ist diese in den folgenden Tagen regelmäßig mit einer Nasenemulsion zu

befeuchten, um die Traumatisierung der Schleimhaut bei der Entfernung zu minimieren. Eine intensive Nachbehandlung mit Nasensalbe hat sich zur Reduktion weiterer Blutungsereignisse und auch als Vorbereitung für lokale Behandlungsmaßnahmen bewährt (Werner, 1999).

Die Behandlung der rezidivierenden Epistaxis bei HHT mit dem Nd:YAG-Laser erweist sich als besonders erfolgreich. Bei 94% der Patienten konnte nach Behandlungen mit dem Nd:YAG-Laser eine Abnahme der Blutungsfrequenz und –intensität erzielt werden (Werner et al., 1997). Bei der Erkrankung besteht ein sehr ausgeprägtes Geflecht von subepithelialen arteriovenösen Fehlbindungen, welches mit anderen Laserformen insbesondere im Bereich der unteren Nasenmuscheln nicht erreicht werden kann (Shapsay und Oliver, 1984). Mit dem Nd:YAG-Laser wird eine größere Fibrosefläche im bestrahlten Gebiet induziert, worin der eigentliche und sich längerfristig auswirkende Vorteil dieses Lasers begründet ist (Werner et al., 1997)

In unserer Klinik wird vornehmlich der Nd: YAG-Laser zur Therapie der rezidivierenden Epistaxis eingesetzt. Vor der Operation wird eine intensive Nasenpflege mit weicher Nasensalbe vorgenommen. Unter diesen Maßnahmen kann die Nasenschleimhaut von Krusten befreit werden, so dass die Angiodysplasien gezielter erkannt werden können. Die Leistung des Lasers beträgt üblicherweise 15-25 Watt im cw-Modus mit einer Einwirkungszeit von 0,3-0,5 sec. Der Abstand zwischen der Laserfaser und der Schleimhaut beträgt 2-5 mm. Das Laserlicht wird in zentripetaler Technik (d.h. von der Peripherie zum Zentrum der Angiodysplasie hin) appliziert. Der Eingriff wird in Allgemeinanästhesie und unter operationsmikroskopischer Kontrolle vorgenommen. Das erlaubt eine genaue Beurteilung der mit Telangiektasien versetzten Schleimhaut und ein sicheres Vorgehen im Falle einer akuten Blutung mit einer Minimierung des Aspirationsrisikos. Die Behandlung erfolgt jeweils bis zur Abblassung der Gefäßektasie. Nach Möglichkeit werden alle erkennbaren Gefäßdysplasien behandelt, wobei das Septum nur einseitig behandelt wird mit dem Ziel, Septumperforationen zu vermeiden. Im Falle einer stärkeren intraoperativen Blutung wird sekundär eine bipolare Elektrokoagulation vorgenommen. Auf eine Nasentamponade kann nach Abschluss der Operation meist verzichtet werden. Der

Eingriff endet mit der Applikation einer Salbenplombe in die Nasenhaupthöhlen. Die Nasenpflege wird postoperativ fortgesetzt. Die regelmäßige Anwendung von Salbe zur Befeuchtung und Pflege der Schleimhäute ist postoperativ notwendig, um die Regeneration der Schleimhaut zu fördern. Die Fibrinbeläge im Bereich der Nasenmuscheln bzw. des Nasenseptums werden als Prophylaxe gegen Synechien entfernt. In der Regel werden Intervalle von mindestens 6-12 Wochen zwischen zwei aufeinander folgenden Behandlungen eingehalten. Hieraus resultiert eine Symptomreduktion bzw. -freiheit von bis zu 12 Monaten (Werner et al., 1997).

#### **4.5.2 Manifestationen an Haut und Schleimhäuten**

Disseminierte Telangiektasien der Haut und der Schleimhäute sind über Jahrzehnte die einzigen äußerlich erkennbaren Läsionen bei Patienten mit hereditärer hämorrhagischer Telangiektasie gewesen. In der Haut treten diese Veränderungen typischerweise erst in späteren Lebensabschnitten auf als die Telangiektasien der Nasenschleimhaut (Guttmacher et al., 1995). Am Anfang handelt es sich um kleine punktförmige rote und scharfbegrenzte Läsionen, 1-3 mm im Durchmesser, so genannte „Osler-Spots“, welche sich mit der Zeit in spinnenförmige Gefäßerweiterungen verwandeln. Unter Kompression mit einem Glasspatel zeigt sich eine Abblassung der Läsion, jedoch ist diese manchmal aufgrund einer Drosselung der peripheren Abschnitten der Telangiektasie inkomplett (Peery, 1987).

Telangiektasien treten insbesondere häufig im Bereich der Wange, Lippe, Zunge Ohrmuschel und Finger auf. Die Hauttelangiektasien bluten in den seltensten Fällen, es wird diskutiert, dass es möglicherweise an dem Schutzeffekt der Hornhaut liegt im Vergleich zur empfindlicheren Konstitution der Schleimhaut (Saunders, 1960).

Bei unseren Patienten fanden wir in 40/46 der Fälle Telangiektasien oder sog. „Osler-Spots“ im Bereich der Haut der Wange und der Ohrmuschel. An den Schleimhäuten beobachteten wir Telangiektasien in 45/46 Fällen, vor allem an der Zunge und der Unterlippe als zweithäufigste Lokalisation nach der Nasenschleimhaut.

Lediglich bei 4/40 der Patienten war die Behandlung der Hauttelangiektasien aufgrund rezidivierender Blutungen notwendig. Diese blutenden Telangiektasien der Haut befanden sich an den Händen, und insbesondere an den Fingerkuppen. Drei Patienten mussten enoral aufgrund von rezidivierenden Zungen- und Rachenblutungen mit dem Laser behandelt werden. In einem der Fälle wurde ein Aneurysma der Arteria lingualis diagnostiziert, welches in der hiesigen Abteilung für Neuroradiologie erfolgreich embolisiert werden konnte.

#### **4.5.3 Pulmonale arteriovenöse Manifestationen**

Pulmonale arteriovenöse Malformationen (PAVM) (syn.: pulmonale AV-Fisteln, pulmonale Angiome, pulmonale arterio-venöse Aneurysmen) sind in der Gesamtbevölkerung eine klinische Rarität. Von der gesamten Anzahl der arteriovenösen Malformationen der Lunge werden 55-90% bei HHT-Patienten diagnostiziert (Dines et al., 1974; Puskas et al., 1993; Wingen und Günther, 2001). Schon im Jahre 1938 berichtete Rodes über PAVM im Rahmen der HHT (Rodes, 1938). Es wird angenommen, dass ca. 15 % aller HHT-Patienten PAVM aufweisen. Allerdings sind 60% der Patienten mit einer PAVM zum Zeitpunkt der Diagnosestellung asymptomatisch (Hodgson et al., 1959; Dines et al., 1974; Olah et al., 1991). In unserer Patientengruppe konnte bei nahezu zwei Dritteln der Betroffenen mindestens eine AVM der Lunge diagnostiziert werden, hiervon waren etwa die Hälfte der Patienten asymptomatisch. Die klinischen Manifestationen treten üblicherweise zwischen dem vierten und sechsten Lebensjahrzehnt auf (Ference et al., 1994). Mit einer Manifestation im Kindesalter ist lediglich in 15% der Fälle zu rechnen (Olguntürk, 2001). Nach Angaben in der Literatur (Shovlin et al., 1995) scheinen PAVM häufiger bei Frauen als bei Männern aufzutreten. Am vorliegenden untersuchten Patientengut beobachteten wir eine gleichmäßige Lungenbeteiligung in beiden Geschlechtern. Des weiteren treten pulmonale arteriovenöse Malformationen gehäuft in Verbindung mit einem Endoglinmangel bei der HHT-1 auf (Kjeldsen et al., 2001).



Die Verbindungen zwischen pulmonalen Arterien und Venen sind zum größten Teil angeboren, können aber auch eine Folge von Traumen, chirurgischen Eingriffen am Thorax oder Infektionen wie Tuberkulose, Aktinomykose oder Schistosomiasis sein. PAVM verursachen einen Rechts-Links-Shunt, welcher zu folgenden Symptomen führen kann: Dyspnoe, Zyanose, paradoxe Embolien, Hämoptysen, Hämatothorax, Migräne, Hirnabszess, Krampf- und Schlaganfall sowie zu einer Herzinsuffizienz (Iqbal et al., 2000). Das am häufigsten beschriebene Symptom ist die belastungsabhängige Dyspnoe (Wingen und Günther, 2001). Darüber hinaus führen PAVM zu einer Herabsetzung der Filterfunktion der Lunge und hierdurch zur Entstehung von Thrombosen, Thrombembolismen, paradoxen Embolien sowie in seltenen Fällen zur Sepsis. Häufig sind pulmonale Malformationen ursächlich für klinisch manifeste Symptome in anderen Organen, da aufgrund paradoxer Embolien ischämische Episoden oder Abszesse entstehen können. Eine Stauungsleber kann durch Rechtsherzbelastung sekundär zu PAVM entstehen (Iqbal et al., 2000). Paradoxe Embolien sind die häufigste Ursache für neurologische Symptome wie zum Beispiel eines aseptischen cerebrovaskulären Geschehens. Derartige klinische Manifestationen werden häufig in der Literatur beschrieben (El-Houcheimi et al., 1998; Brydon et al., 1999; Fuentes Pradera et al., 1999; Iqbal et al., 2000; Dong et al., 2001). Weiterhin berichten bis zu 25% der Patienten mit einer PAVM über migräneartige Cephalgien (Delgado Reyes et al., 2000; Maher et al., 2001). Die Prävalenz der verschiedenen neurologischen Symptome bei PAVM wurde durch Iqbal und Mitarbeiter wie folgt eingeschätzt: Schlaganfall ca. 18%, TIA ca. 37%, Hirnabszess ca. 9%, Migräne ca. 43% und Krampfanfälle ca. 8% (Iqbal et al., 2000). Neurologische Manifestationen fanden wir in fünf der sieben symptomatischen PAVM (5/7). Klinisch machten sich die PAVM durch Schlaganfälle (2/7) und Migräneanfälle (3/7) bemerkbar. In einem Fall fanden sich in der Anamnese einer Patientin außer Hinweisen auf einen stattgehabten Schlaganfall auch ein Hirnabszess in der Vorgeschichte.

Der chronische Sauerstoffmangel durch arterielle Entsättigung führt zur Polyzythämie und Zyanose, deren Intensität in Abhängigkeit von der Ausdehnung der PAVM steht (Iqbal et al., 2000). Darüber hinaus können infolge des Rechts-Links-Shunts pulmonale Hypertonie und Herzversagen resultieren (Oxhøj et al., 2000). Seltener, aber nicht

weniger gefährliche Komplikationen stellen der Hämatothorax und Hämoptysen dar (FERENCE et al., 1994; FAUGHNAN et al., 2000). Eine Lungenblutung im Rahmen dieser Gefäßveränderungen kann hingegen lebensbedrohlich sein (FERENCE et al., 1994).

Eine Polyglobulie fanden wir bei einem von sechszwanzig HHT-Patienten. Es handelte sich um einen 13-jährigen jungen Patienten, der unter einer PAVM und einer CAVM litt. Da der Blutverlust durch Epistaxis bei ihm nicht im Vordergrund stand, zeigte sich im Blutbild eine Polyglobulie mit 178 g/l (bei einer höheren Grenze der Referenz-Normwert vom 148 g/l). Siebzehn der restlichen 45 Patienten zeigten die typische Laborkonstellation einer chronischen Anämie. Auffällig war, dass die Patienten, die unter einer PAVM und rezidivierender, zum Teil Hb-wirksamer Epistaxis-episoden litten, höhere Hämoglobinwerte zeigten als diejenigen, die unter Epistaxis litten und keine pulmonale Malformationen aufwiesen.

Zur diagnostischen Abklärung von pulmonalen Gefäßmalformationen werden neben der Computertomographie und der Angiographie die Kontrastechokardiographie, die Pulsoxymetrie und die arterielle Blutgasanalyse angewendet (KJELDSSEN et al., 1999; FAUGHNAN et al., 2000).

Die 100%ige Sauerstoffmethode wird wegen ihrer niedrigen Kosten und unkomplizierten Durchführung von manchen Autoren bevorzugt (KJELDSSEN et al., 1999; IQBAL et al., 2000). Hierbei atmet der Patient 100% Sauerstoff im Liegen und im Aufrechtstehen ein. Ein Unterschied der gemessenen Sättigungswerte von mehr als 2% wird als pathologisch bezeichnet. Die Shuntfraktion kann ausgerechnet werden anhand des Sauerstoffgehalts im arteriellen, kapillären und venösen Blut. Eine Shuntfraktion über 5% erfordert weitere Abklärungsmaßnahmen (CHIANG, 1968). Dieser diagnostische Test bietet jedoch keine 100%ige Sicherheit, da die Zusammensetzung der eingeatmeten Mischung und die Dauer der Einatmungsphase eine Verfälschung der Ergebnisse verursachen kann (FAUGHNAN et al., 2000). Komplikationen wie Atelektasen oder kleine Shuntfraktionen werden als Folge dieser Untersuchung beobachtet (WAGNER et al., 1974; KJELDSSEN et al., 1999)

Als eine von vielen Autoren favorisierte Untersuchungstechnik wird die Kontrastechokardiographie (sogenanntes „Echo-Bubble“) angewendet. Diese soll eine der empfindlichsten Screening-Methode zur Feststellung einer PAVM sein (Kjeldsen et al., 1999; Nanthakumar et al., 2001). Eine bläschenhaltige Kochsalzlösung wird peripher intravenös gespritzt und anschließend ein Herzultraschall durchgeführt. Unter normalen Bedingungen werden die Bläschen in der Lunge abgefangen. Bei Vorhandensein einer arteriovenösen Malformation der Lunge (also eines Shunts) treten diese Bläschen nach kürzester Zeit im linken Herzen auf. Die Kontrastechokardiographie hilft nicht zur Quantifizierung der Shuntfraktion, ist zudem hochsensibel und kann sehr gut verwendet werden zur Feststellung von AVM in der Lunge und zur Verlaufskontrolle nach Embolisation einer solchen Malformation (Barzilai et al., 1991).

Die Computertomographie hat sich als hilfreicher als z.B. die konventionelle Angiographie erwiesen, denn sie erlaubt die genaue Erkennung der Lokalisation der Pathologie und Teile ihrer Charakteristiken (Iqbal et al., 2000). Über die Aussagekraft der Magnetresonanztomographie in der Diagnostik der PAVM gibt es bisher noch nicht genügend Erfahrung. Das wichtigste diagnostische Verfahren bleibt weiterhin die digitale Subtraktionsangiographie (Faughnan et al., 2000). Durch die Subtraktionsangiographie können die mit Kontrastmittel gefüllten Gefäße ohne die umgebenden knöchernen Strukturen dargestellt werden. Hierdurch kann der Fluss der PAVM beobachtet und anschließend die für den Patienten günstigste Therapieoption eingeleitet werden. Die Subtraktionsangiographie hat die konventionelle Angiographie in der Diagnostik der pulmonalen AVM weitestgehend ersetzt (Iqbal et al., 2000). Diese Technik gewinnt noch mehr an Bedeutung, wenn eine Embolisation als therapeutische Maßnahme vorgesehen ist. Da es sich um ein invasives Untersuchungsverfahren handelt, ist die DSA jedoch erst indiziert, wenn eine PAVM durch andere, nicht invasive Techniken (zum Beispiel durch CT oder durch Kontrastechokardiographie) diagnostiziert worden ist.

Die Transkatheterembolisation (TCE) bedeutete einen großen Fortschritt in der Therapie der PAVM, denn hiermit ergab sich eine im Vergleich zur chirurgischen

Resektion wenig invasive Therapieoption (White et al., 1998). Der Katheter wird durch eine Schleuse in der Vena femoralis communis liegend eingeführt und zur Malformation vorgeschoben, eine Pulmonalisangiographie erfolgt zur selektiven Darstellung der Fistelzuflüsse. Bei der Embolisation werden Metallspiral (aus Edelstahl oder Platin), sogenannten „Coils“ und/oder ein Ballonkatheter eingesetzt. Die Coils werden mit einem Führungsdraht vorgeschoben und freigesetzt. Die Länge beträgt 1 bis 4,2 cm und der aufgerollte Durchmesser 3-15 mm. Mehrere Spiralen sind in der Regel notwendig, um den Erfolg zu gewährleisten. Ein Ballonkatheter kann ebenfalls vorgeschoben, aufgeblasen und dann freigesetzt werden. Dies bietet zwei Vorteile: erstens kann der Ballon, wenn die Embolisation unzureichend sein sollte, wieder entleert und umpositioniert werden. Zweitens kann durch die Ballonkatheterembolisation eine weiter distal lokalisierte Okklusion erreicht werden, ohne eine Beeinträchtigung der Funktion von nicht beteiligten Arterienästen. Wichtig ist bei der Embolisation die Auswahl des richtigen Katheterdurchmessers. Eine weitere Möglichkeit zur Embolisation von größeren PAVM ist die Kombination von Coils und Ballonkathetern. So kann der Ballon z. B. in eine Matrix von Coils eingesetzt werden. Während des Eingriffes wird eine intravenöse Heparinisierung vorgenommen. Um Luftembolien zu verhindern, wird vor jeder Injektion in den Katheter durch Aspiration von Blut ein luftfreies Katheterlumen erzeugt. Zum Abschluss des Eingriffes wird eine letzte Angiographie zur Erfolgskontrolle durchgeführt (White et al., 1988; Wingen und Günther, 2001).

In der Literatur wird kontrovers diskutiert, bei welcher Art und Beschaffenheit sowie ab welcher Größe einer AVM die Indikation zur Embolisation zu stellen ist (Tabelle 3). Zur Therapie von high-flow Malformationen gilt die superselektive Embolisation als Methode der Wahl (Terry et al., 1980; White et al., 1996). Manche Autoren wie Iqbal und Mitarbeiter (2000) stellen die Indikation für eine Embolotherapie schon bei einem Durchmesser der PAVM von mehr als 8 mm, Gossage und Kanj (1998) zum Beispiel erst bei 2 cm Durchmesser. Symptomatische AVM, unabhängig von ihrer Größe und Struktur und solche mit einem zuführenden Gefäß vom Kaliber größer als 3 mm sind generell als behandlungsbedürftig anzusehen (White et al., 1988; Gossage und Kanj, 1998; Iqbal et al., 2000). Arteriovenöse Malformationen der Lunge zeigen meist eine

Tendenz zum Wachstum, eine spontane Rückbildung ist eher selten (Teragaki et al., 1998; White et al., 1988; Shovlin et al., 1999). So werden regelmäßige Nachuntersuchungen, auch nach Embolisation, nach einem bis 5 Jahren empfohlen (Olah et al., 1991; Wingen und Günther, 2001).

Eine zweite Sitzung auf Grund einer Pathologiepersistenz oder Rekanalisation ist lediglich in 16% der Fälle notwendig (Lee et al., 1997). Die Rekanalisation scheint Folge eines erneuten Wachstums oder einer ungenügenden Anzahl an verwendeten Spiralen zu sein (Sagara et al., 1998). Trotz selten beschriebener neurologischer Komplikationen, pleuritischen Beschwerden oder Infarktpneumonien nach Embolisationen, bleiben die Risiken dieser Therapie deutlich unter den möglichen Folgen einer vorhandenen, nicht therapierten arteriovenösen Malformation der Lunge. Dazu tritt in der Regel eine postinterventionelle Besserung der Beschwerden ein, welche auf die AV-Fistel zurückzuführen wären (White et al., 1988; Chilvers et al., 1990; Kjeldsen et al., 1999).

Bis 1977 beschränkte sich die Behandlung pulmonaler arteriovenöser Malformationen auf die Exstirpation oder Ligatur der PAVM über eine Thorakotomie. Die Erfahrungen von Porstmann (1977) und von Taylor und Mitarbeiter (1978) im Gebiet der Transkatheterembolisation von arteriovenösen Lungenfisteln eröffneten neue Möglichkeiten in der Behandlung solcher Pathologien auf eine weniger invasive Art. Um 1990 wurde an vielen Zentren noch die Resektion fisteltragender Lungenanteile als Methode der Wahl angesehen, vor allem, wenn es sich um isolierte Lungenbefunde handelte (Olah et al., 1991). Inzwischen hat sich die Embolisation aufgrund der geringeren Invasivität und der niedrigeren Komplikationsrate als sicheres Verfahren bewährt (Wingen und Günther, 2001). Eine Narkose und eine Thorakotomie sind für die Durchführung einer Embolisation nicht notwendig (Olah et al., 1991). Des Weiteren treten PAVM im Rahmen der HHT häufig als multiple Befunde auf, was eine eindeutige Indikation für die Embolisation darstellt. Zu weiteren Therapiealternativen wie der Hormonbehandlung oder der Lungentransplantation gibt es bislang kaum Mitteilungen in der Literatur.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen HHT-Patientinnen in der Schwangerschaft. Eine Lungen-AVM wird häufig erst im Rahmen der Gravidität symptomatisch. Die Veränderungen des Kreislaufs und die hormonelle Umstellung können sich auf bestehende pulmonale AVM dergestalt auswirken, dass klinische Symptome im Sinne von Dyspnoe, kardialen Beschwerden, etc. erstmals auftreten können (McClausland et al., 1961). Während der Schwangerschaft steigen sowohl das Blutvolumen als auch das Herzzeitvolumen bis 40% über den Normbereich, als Folge dieser Veränderungen steigt die pulmonale Perfusion und der Gefäßtonus, was die Ruptur eventueller, ektatischen Gefäßmalformationen begünstigen kann (Chanatry, 1992; Jakobi et al., 2001). Erhöhte Progesteronwerte begünstigen die Venendilatation durch Erhöhung der Venenwandausdehnbarkeit, was eine Erklärung zum Wachstum der AVM in der Gravidität liefern könnte (McClausland et al., 1961). Ebenso kann die hohe Östrogenkonzentration die Sekretion von TGF- $\beta$  stimulieren und sekundär das pathologische Wachstum arteriovenöser Malformationen Gefäße beeinflussen und die Entstehung neuer AVM fördern (Shovlin et al., 1995).

Die schwersten Komplikationen treten in bis zu 85% der Fälle während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft auf. Hierzu gehören die Ausbildung von Hämatothoraces, Schlaganfällen, Hirnabszessen und Zunahme der AV-Shunts (Chanatry, 1992; Bradshaw et al., 1994). Die genannten Komplikationen können sowohl für die Mutter als auch für den Foetus letal enden (Shovlin et al., 1995; Bevelacqua et al., 1992; Laroche et al., 1992; Gershon et al., 2001). Die in der Folge dieser Pathologien entstandenen Symptome wie Polyzythämie oder chronische Sauerstoffentsättigung können sich auf das Kind auswirken und zu einer Fehlgeburt führen. Die Behandlung einer PAVM durch Transkatheterembolisation scheint ab der sechszehnten Schwangerschaftswoche ein sicheres Verfahren zu sein (Gershon et al., 2001). Die benötigte Strahlenbelastung kann deutlich unter der für Schwangere geforderten Sicherheitsgrenze gehalten werden (bis 500 mrad). Sie beträgt weniger als 220 mrad und somit weniger als die Hälfte der zuvor genannten Dosis. Darüber hinaus sind die Phasen der Entwicklung, in denen mit einer Strahlenschädigung zu rechnen ist, nach der 16. SSW überschritten: Ab der 12. SSW ist die Organogenese abgeschlossen und der Zeitraum, in dem die größte Entwicklung des Gehirns stattfindet, dehnt sich

lediglich bis zur 15. SSW aus. Eine erhöhte Inzidenz für maligne Erkrankungen im Kindesalter ist bei dieser Strahlungsdosierung ebenfalls nicht zu erwarten (Gershon et al., 2001). Nach einer erfolgreichen Behandlung der arteriovenösen Malformation nimmt die Schwangerschaft ihren normalen Verlauf wieder auf und eine komplikationslose Geburt ist aus dieser Sicht ebenfalls wahrscheinlich (Jakobi et al., 2001).

Bei bekannter HHT wird die Untersuchung der Lunge vor der Schwangerschaft dringend empfohlen. Sollte eine PAVM ab dem vierten Monat der Schwangerschaft diagnostiziert werden, wird eine sofortige Therapieeinleitung empfohlen. Wenn eine Lungenveränderung in den ersten drei Graviditätsmonaten festgestellt wird, ist eine engmaschige Kontrolle indiziert, um Risiken für das Kind zu minimieren. In den ersten drei Monaten der Schwangerschaft ist in der Regel nicht mit schweren Komplikationen durch die PAVM zu rechnen, die Veränderungen der PAVM sind, so die Literaturangaben, eher im zweiten Trimenon zu erwarten (Moore, 1969; Van Ginneken, 1973; Gammon et al., 1990; Waring et al., 1990; Shovlin et al., 1995; Jakobi et al., 2001). Eine Embolotherapie soll im Rahmen der Gravidität nach den gleichen Kriterien indiziert werden wie bei jeder anderen PAVM anhand der Größe, des Durchmessers des zuführenden Gefäßes und der Klinik. Eine erfolgreiche Embolotherapie kann ohne nennenswerte Morbidität für Mutter durchgeführt werden. Ein positiver Effekt der Behandlung wird auch bei dem Foetus beobachtet. Hierbei zeigte sich zum Beispiel eine Normalisierung des zuvor pathologischen Flusses der Arteria umbilicalis oder eine annähernd komplette Normalisierung des Gewichts (Jakobi et al., 2001).

*Tabelle 3: Therapieindikationen bei PAVM*

<b>Indikationsstellung der Therapie einer PAVM</b>
Vorhandensein klinischer Symptomen
Durchmesser der PAVM > 0,8 cm
Kaliber der zuführenden Arterie > 3 mm
Prophylaktisch (auch bei kleineren PAVM) vor einer geplanten Schwangerschaft

Aufgrund der arteriovenösen Malformationen können Shunts entstehen, welche über den Lungenkreislauf einen offenen Weg für Bakterien in Richtung anderer innerer Organe (insbesondere des Gehirns) darstellen. Da die orale Schleimhaut den häufigsten Bakterieneintrittsfokus darstellt, wird eine antibiotische Prophylaxe vor jeder zahnärztlichen Behandlung und im Allgemeinen vor jedem chirurgischen Eingriff dringend empfohlen (Russi et al., 1996; HHT Foundation Int., 1999; Faughnan et al., 2000; Iqbal et al., 2000).

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde bei unseren Patienten zunächst ein CT des Thorax empfohlen. Wir folgen hiermit der Empfehlung anderer Autoren, die berichteten, dass die Computertomographie die genaueste nicht invasive Methode zur Feststellung von PAVM ab einem Durchmesser von unter 3mm darstellt (Iqbal et al., 2000). Zeigten sich in der CT-Diagnostik AVM größer als 1cm im Durchmesser, wurde die Angiographie angestrebt. War die Indikation zur Durchführung einer Embolisation der PAVM gegeben, so konnte diese in der selben Sitzung vorgenommen werden.



In der vorliegenden Untersuchung wurden 26 Gefäßmalformationen in der Lunge bei 18/31 Patienten festgestellt. In acht Fällen wurde ein multipler Lungenbefall durch PAVM diagnostiziert. Die Häufigkeit der PAVM mit 18/31 (ca. 58%) war höher als die in der Literatur angenommenen Inzidenz von 15-24% (Olah et al., 1991; Kjeldsen et al., 2000). Es sollte hierbei berücksichtigt werden, dass wir eine CT der Lunge mit der genauen Fragestellung nach PAVM eingeleitet haben, während andere Autoren die Diagnose lediglich anhand von Ergebnissen der Kontrastechocardiographie gestellt haben (Kjeldsen et al., 2000). Die hohe Anzahl an diagnostizierten PAVM kann in Korrelation stehen mit der Sensibilität der Computertomographie bei der Diagnostik dieser Läsionen. Die Inzidenz bei den Männern war mit 10/18 nur geringgradig niedriger als die Inzidenz bei Frauen 8/13. Etwas mehr als die Hälfte der PAVM waren asymptomatisch. Dem gegenüber zeigten sieben Patienten klinische Symptome einer pulmonalen arteriovenösen Fistel. Eine der Fisteln war anderen Ortes bereits chirurgisch mittels Teilpneumektomie entfernt worden. Bei einem der genannten Patienten hatte sich im Alter von 70 Jahren ein spontaner Hämatothorax ausgebildet, welcher in einem anderen Krankenhaus mittels Thoraxdrainagen behandelt wurde. In der Computertomographie zeigte sich ca. drei Jahre später eine neue 2cm durchmessende PAVM. Eine Embolisation wurde empfohlen. Zwei Patienten klagten über Dyspnoe und Abgeschlagenheit. Unser jüngster Patient klagte über rezidivierende Cephalgien, bei ihm wurde jedoch auch eine CAVM diagnostiziert. Zwei weitere Patienten klagten ebenfalls über migräneartige Cephalgien, eine Erklärung hierfür könnten Durchblutungsstörungen aufgrund paradoxer Emboli oder Hypoxaemie sein (Steele et al., 1993). In 11/18 Fällen wurde eine asymptomatische PAVM diagnostiziert. Eine prophylaktische Embolisation wurde bei 11/18 der Patienten (symptomatisch und asymptomatisch) empfohlen. Eine jährliche Kontrolle durch konventionelles Röntgen wurde in den restlichen Fällen empfohlen. In fünf Fällen wurde eine Embolotherapie durchgeführt. Als Verlaufskontrolle wurde ein konventionelles Röntgen in jährlichen Abständen und eine Computertomographie des Thorax alle fünf Jahre oder bei erneuten klinischen Manifestationen indiziert.

Des weiteren besteht der dringende Verdacht auf eine pulmonale Malformation der Lunge bei einer Patientin, welche aufgrund eines Hirnabszesses neurochirurgisch

behandelt worden war. Sie hatte eine ihr empfohlene weitergehende Diagnostik abgelehnt.

Die frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung bei pulmonalen Malformationen kann potentiell gefährliche Komplikationen wie die Ausbildung eines Hämatothorax oder von Hirnabszessen verhindern. Häufig bessern sich auch nach der Embolotherapie Symptome wie Migräne, Leistungseinschränkung oder Dyspnoe. Wir haben in einem Fall die Wachstumsprogredienz und in einem anderen Fall die Neubildung von AVM im Verlauf beobachtet. Diese Tatsache bekräftigt die Theorie, dass die Entwicklung von AVM einen dynamischen Prozess darstellt (White et al., 1988; Shovlin und Letarte, 1999). Aus diesem Grunde schließen wir uns der Empfehlung der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen an.

#### **4.5.4 Arteriovenöse Malformationen des Herzens**

Die primäre Herzbeteiligung bei der hereditären hämorrhagischen Telangiektasie ist eine extreme Rarität. Fisteln der Coronararterien werden lediglich bei 0,1% der Patienten der Gesamtbevölkerung diagnostiziert, welche sich einer Herzkatheteruntersuchung unterziehen (Yamanaka und Hobbs, 1990). Jacob berichtete 2001 zum ersten Mal in einer Kasuistik über eine Patientin mit Oslermerkmalen (Epistaxis, Telangiektasien der Haut und Schleimhaut sowie pulmonale AVM), bei welcher aufgrund einer instabilen Angina pectoris eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde. In diesem Fall waren alle drei Hauptkranzgefäße über eine arterielle Fistel verbunden und mündeten in die linke Herzkammer. Diese Art von Malformationen können sowohl Myokardischämien, kongestive Herzinsuffizienzen als auch Endokarditiden verursachen. Eine Thrombose oder Ruptur der Fistel ist ebenfalls möglich (Jacob et al., 2001).

Im Rahmen der HHT sind auch multiple Abszesse des membranösen Herzskeletts beschrieben worden, welche aufgrund von Aneurysmen entstehen und abhängig von ihrer Lokalisation zur Veränderung des kardialen Reizleitungssystems und zu einem aurikuloventrikulären Block führen können. Im Ablauf eines degenerativen Verkalkungsprozesses der Mitralklappen entstehen purulente Herde, welche sich im Rahmen des Morbus Osler ausbreiten können. Es wird über einen Fall berichtet, in dem von dem membranösen Herzskelett im Bereich der rechts-anterioren Sigmoidklappe ausgehend mehrere Abszesse zunächst den aurikuloventrikulären Knoten komprimierten. Die Hiss-Fasern zeigten eine entzündliche Begleitreaktion und verschwanden im distalen Abschnitt in einer fibrösen Reaktion des intraventrikulären Septums. Hierdurch wurden nicht nur die anatomischen Verhältnisse zerstört, sondern auch die Elektrophysiologie des Herzens war bis hin zum AV-Block alteriert (Bosc et al., 1983).

Zur Linderung der sekundären Herzsymptomatik, insbesondere der Herzrhythmusstörungen, sollte eine konservative medikamentöse Behandlung durchgeführt werden (Jacob et al., 2001).

Es wird berichtet, dass im Rahmen der Untersuchung eines großen Patientenkollektivs (500 HHT-Patienten) festgestellt werden konnte, dass die Inzidenz der Atherosklerose und KHK bei den HHT-Patienten signifikant niedriger ist als in der Normalbevölkerung. Jacobson vermutet, dass die eigentliche Inzidenz prinzipiell gleich ist, die klinischen Manifestationen aber deutlich seltener auf Grund der Neigung zu Gefäßproliferationen sind, welche zu Kollateralgefäßbildungen führen. In diesem Fall wirkt sich dieser Umstand kardioprotektiv aus (Jacobson, 2000).

Sekundäre Herzpathologien aufgrund von AVM in anderen Organen sind bisher wiederholt beschrieben worden (Guttmacher, 1995; Oxhøj et al., 2000). Die aus einer pulmonalen oder hepatischen Malformation entstandenen Shunts können sogar bis zum Herzversagen führen. Somit sind sekundäre Herzerkrankungen bei Morbus Osler viel häufiger als primäre Herzerkrankungen.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen konnten wir aufgrund der Anamnese und der Routine-EKG's keinen Anhalt für arteriovenöse Pathologien im Bereich des Herzens bei unseren Patienten feststellen. Da es sich um extreme Raritäten handelt und da bisher kein Standardverfahren in der Literatur empfohlen wurde, waren kardiale Untersuchungen, die über eine Perkussion, Auskultation und eine Ruhe-EKG hinausgingen, nicht Teil des Screening-Programms.

#### **4.5.5 Arteriovenöse Malformationen des ZNS**

Manifestationen der HHT lassen sich auch im zentralen Nervensystem finden (Willemse et al., 2000). Fünf bis dreizehn Prozent der an Morbus Osler erkrankten Patienten weisen arteriovenöse Malformationen des ZNS auf (Román et al., 1978; Matsubara et al., 2000). Sie betragen ca. 2% aller diagnostizierten cerebralen arteriovenösen Malformationen (Willinsky et al., 1990; Matsubara et al., 2000; Willemse et al., 2000). Im Gegensatz zu nicht HHT-Patienten, bei welchen zumeist singuläre AVM nachgewiesen werden, finden sich bei HHT-Patienten typischerweise multiple AVM-Befunde (Maher et al., 2001). Bei HHT-Patienten fanden Matsubara und Mitarbeiter 100% der AVM im Cortex, während die Gruppe von Willemse ca. 11% den Befunden anderen Lokalisationen zuordneten (z.B. im Hirnstamm) (Matsubara et al., 2000; Willemse et al., 2000). Arteriovenöse Malformationen des Rückenmarks scheinen selten zu sein, lediglich 8% der HHT-Manifestationen im ZNS treten im spinalen Bereich auf (Djindjian et al., 1971; Djindjian et al., 1974; Roman et al., 1978 ).

Es werden verschiedene Formen der cerebralen vaskulären Malformationen im Rahmen der HHT beschrieben. So werden arteriovenöse Malformationen (Telangiektasien, Mikro-AVM, kleine AVM und AV-Fisteln), venöse Angiome, Kavernome und Aneurysmen bei HHT-Patienten beschrieben. Reine arteriovenöse Malformationen treten allerdings viel häufiger auf als Kavernome oder Aneurysmen (Helmchen et al., 1995; Willemse et al., 2000; Fulbright et al., 1998). Bei diesen Fehlbildungen handelt es sich um eine direkte Verbindung zwischen einer oder mehreren zuführenden Arterien mit einer oder mehreren abführenden venösen Gefäßen ohne ein dazwischenliegendes

Kapillarbett.

Telangiektasien stellen ca. 20% der Gefäßmissbildungen im ZNS bei HHT-Patienten. Diese kleinen Läsionen entstehen aus dilatierten Kapillaren des Hirnparenchyms mit einem kleinem low-flow Shunt. Sie zeigen eine geringe Neigung zur Blutung und lassen sich selten radiologisch darstellen (Willemse et al., 2000). Sarwar und McCormick beschrieben in einer Veröffentlichung aus dem Jahre 1978, dass Telangiektasien des ZNS in ca. einem Prozent der Normalbevölkerung bei Autopsien diagnostiziert werden (Sarwar und McCormick, 1978). Telangiektasien haben einen Anteil von ca. 17% an allen cerebrovaskulären Malformationen der Gesamtbevölkerung (Román et al., 1978; Willemse et al., 2000). Des weiteren werden venöse Angiome und Kavernome, arteriovenöse Fisteln und Aneurysmen durch die bildgebenden Verfahren nachgewiesen (Grollmus und Hoff, 1973; Aesch et al., 1991; Coubes et al., 1996; Maher et al., 2001).

Anhand ihrer Größe können vaskuläre Malformationen des ZNS in Mikro-AVM, kleine AVM und arteriovenöse Fisteln unterschieden werden (Matsubara et al., 2000) (Tabelle 4). Wird ein Gefäßkern kleiner als 1 cm beobachtet, so spricht man von einer Mikro-AVM. Dieser Begriff wurde durch Yasargil 1987 in die Literatur eingeführt. Diese Malformationen besitzen ein einziges zuführendes Gefäß und zeigen eine sehr variable Blutungstendenz: Manche Autoren berichten über eine höhere Blutungsinzidenz bei den Mikro-AVM als bei den größeren Läsionen (Willinsky et al., 1990), während in einer größeren Patientenserie einer anderen Studie mit langer Nachsorgezeit keine gehäufte Blutungen beobachtet wurden (Matsubara et al., 2000). Mikro-AVM werden sowohl bei Kinder als auch bei Erwachsenen diagnostiziert und bleiben in der Mehrheit der Fällen asymptomatisch (Yasargil, 1987).

Kleine AVM haben einen Durchmesser zwischen 1 und 3 cm. Diese werden annähernd ausschließlich bei Erwachsenen festgestellt, bluten häufig und manifestieren sich klinisch in Form von intracraniellen Blutungen, Cephalgien und Krampfanfällen (Matsubara et al., 2000).

Arteriovenöse Fisteln wurden bislang ausschließlich bei Kindern diagnostiziert und

können das erste Zeichen einer HHT im Kindesalter sein (Matsubara et al., 2000). Die klinischen Manifestationen solcher Gefäßfehlbildungen können sehr unterschiedlich sein. Wir beobachteten eine solche AVM, die per definitionem einen Durchmesser von über 3 cm zeigen, bei unserem jüngsten Patienten.

*Tabelle 4: Verschiedene Formen der im Rahmen der HHT beschriebenen Gefäßmalformationen des Gehirns*

<b>Cerebrovaskuläre Malformationen</b>		
<b>Ursprung</b>	<b>Nomenklatur</b>	<b>Eigenschaften</b>
Arteriovenös	Telangiektasien	Dilatierte Kapillaren Low-flow Shunt
	Mikro-AVM	<1 cm ↓ Blutungsrisiko bei Kindern u. Erwachsenen
	Kleine AVM	1-3 cm nur bei Erwachsenen
	AV-Fisteln	>3cm nur bei Kindern (erstes Zeichen der HHT)
Venös	Kavernome	
	Angiome	
Arteriell	Aneurysmen	Dilatation der zuführenden Arterie

Cephalgien, Krampfanfälle und Hemiparesen, Hemianopsien und milde fokale neurologische Defizite als Zeichen einer aufgetretenen intrakraniellen Blutung werden als die wichtigsten klinischen Manifestationen einer cerebralen vaskulären Malformation beschrieben (Matsubara et al., 2000). Des weiteren werden vereinzelte Fälle von Epilepsie, Pyramidalsyndromen sowie paramediane Bulbärsyndrome beschrieben, welche auf vaskuläre Malformationen zurückzuführen sind (Fredj et al., 2000; Fressinaud et al., 2000).

Neurologische Symptome sind bei Vorliegen einer HHT in der Regel nicht nur cerebralen Malformationen zuzuschreiben. Sie werden viel häufiger durch pulmonale

Malformationen verursacht. Aufgrund der herabgesetzten Filterfunktion der Lunge im Bereich der Malformation können Emboli entstehen, welche bis ins Gehirn transportiert und dort klinisch manifest werden. Es können sowohl septische Emboli (Bakterien) als auch aseptische Emboli (Mikrothromben aus den tiefen Beinvenen) sein. Klinisch äußern sie sich in Form von Hirnabszessen oder Hirnembolien (Willemse et al., 2000; Maher et al., 2001).

Eine cerebrale Blutung wurde bislang nur selten beschrieben (0-2% der Fällen) (Fulbright et al., 1998). Wenn cerebrale Blutungen auftreten, dann ist dies meist im jungen Lebensalter. So wird in der Literatur über Fälle von intrakraniellen Blutungen als Erstmanifestation der HHT bei Kindern, zum Teil auch bei Neugeborenen berichtet, welche infaust verlaufen können (Morgan et al., 2002; Roy et al., 1990). Die Arbeitsgruppe von Willemse und Mitarbeiter beschreibt anhand ihrer klinischen Beobachtungen, dass das Blutungsrisiko einer cerebralen AVM im Rahmen der HHT deutlich geringer ist im Vergleich zu dem Blutungsrisiko bei nicht-HHT-Patienten mit einer sporadischen cerebralen Gefäßveränderung (Willemse et al., 2000). Migräneartige Kopfschmerzen treten häufiger bei HHT-Patienten als bei nicht HHT-Patienten auf (Steele et al., 1993). Die Epilepsieprävalenz ist hingegen in beiden Gruppen gleich hoch (Willemse et al., 2000).

Es ist anzunehmen, dass die spinalen arteriovenösen Malformationen bereits seit der Kindheit bestehen, jedoch werden nur 14% dieser Fehlbildungen bis zum fünfzehnten Lebensjahr diagnostiziert. Diese Zahl steigt auf bis zu 30% im Erwachsenenalter (Berenstein und Lasjunias, 1992). Zwei Drittel der Rückenmark-AVM sind im thorakolumbalen Bereich lokalisiert. Werden diese AVM symptomatisch, können neurologische Defizite, wie Lähmungen der Extremitäten, Urininkontinenz oder ein fehlender Tonus des Gastrointestinaltraktes auftreten. Darüber hinaus können starke Rückenschmerzen häufig als erstes Zeichen einer Rückenmarksbeteiligung auftreten. Die Schmerzen werden hierbei meist durch Blutungen innerhalb des Rückenmarks (Hämatomyelie) ausgelöst (Mandzia et al., 1999).

Zur Diagnostik von möglichen arteriovenösen Malformationen werden verschiedene

Methoden empfohlen. Matsubara unterzog jeder seiner HHT-Patienten einer kompletten cerebralen Angiographie und in manchen Fällen sogar einer superselektiven Angiographie. Er empfiehlt jedoch bei vermuteter HHT die Durchführung eines HR-MRT's mit Kontrastmittel als Screeningmaßnahme (Matsubara, 2000).

In der Arbeit von Maher et al. (2001) wird über ein großes Patientengut (über 320 Patienten) berichtet. Hierbei hatten sich ein Teil der Erkrankten einem CT oder einem MRT unterzogen, wobei bei Feststellung einer Gefäßmalformation eine Angiographie durchgeführt wurde. Bei der Mehrheit der Patienten wurde jedoch ausschließlich eine neurologische Untersuchung durchgeführt. Lediglich 6/321 Patienten zeigten in der neurologischen Untersuchung Auffälligkeiten, welche auf CAVM zurückzuführen waren. Die Mehrheit der neurologischen Symptome war Folge von pulmonalen AVM. Willemse und Mitarbeiter benutzten eine DS (Digitalsubtraktions) – Angiographie und boten dem Patienten bei auffälligem Befund eine konventionelle cerebrale Angiographie an.

Es wird immer wieder über die Bedeutung der Diagnostik in der Suche nach cerebralen arteriovenösen Malformationen beim Morbus Osler diskutiert. Maher hält eine Routinediagnostik zur Feststellung von cerebralen Gefäßveränderungen in diesem Kollektiv nicht für notwendig, da in der Literatur noch keine ausreichende Information über die neurochirurgischen Behandlungsmöglichkeiten bei HHT-Patienten mit ZNS-Beteiligung vorhanden ist. Des weiteren hält er eine ausführliche neurologische Untersuchung für ausreichend zur Diagnosestellung (Maher et al., 2001). Mandzia befürwortet die Kernspintomographie aufgrund der geringen Belastung für den Patienten, der Nicht-Invasivität dieser Technik sowie ihrer hohen Sensibilität in der Feststellung von Läsionen, die potentiell lebensbedrohlich sein können (Matsubara et al., 2000; Mandzia et al., 2001).

In Rahmen der vorliegenden Studie konnten anhand von CT- oder MRT-Untersuchungen 12 Gefäßanomalien im ZNS von 8/32 Patienten festgestellt werden. Folgende Befunde wurden erhoben: ein Kavernom (1/12), signalreiche Herde im Sinne einer vaskulären Veränderung (6/12), eine arteriovenöse Malformation (1/12), venöse



Dysplasien (2/12) und ein fistulöses Hämangiom (1/12). Es wurde eine einzige arteriovenöse Fistel (1/12) beobachtet. Diese wurde bei unserem jüngsten Patienten diagnostiziert. Zwei der Befunde wurden im Hirnstamm (ein Angiom und ein Kavernom) beobachtet und beide zeigten fistulöse Charakteristika. Bei fünf der sieben Patienten, welche eine vaskuläre Malformation aufwiesen, zeigten sich zusätzlich Substanzdefekte als Zeichen einer stattgefundenen Blutung. In zwei der Fälle war die Blutung klinisch manifest gewesen und hatte leichte neurologische (motorische) Defizite hinterlassen. Die Inzidenz der AV-Veränderungen war in dieser Patientengruppe mit 8/32 (ca. 25%) deutlich höher als in der Literatur (5-13% nach Angaben der Arbeitsgruppen von Roman und von Matsubara) (Román et al., 1978; Matsubara et al., 2000). Wir führen diese Ergebnisse auf die gezielte Suche nach AVM in den eingeleiteten Untersuchungen und auf unser systematisches Screeningschema zurück.

In unserer Patientengruppe zeigten nur vier Betroffene neurologische Symptome aufgrund von CAVM: In einem Fall trat eine Migräne auf, in einem anderen Fall zeigte sich Schwindel und in zwei weiteren Fällen waren leichte motorische Defizite nach stattgehabter Blutung evident. Es ist durchaus möglich, dass die Zahl der spinalen AVM größer ist als in der Literatur mitgeteilt, jedoch bleiben wahrscheinlich viele dieser Malformationen asymptomatisch und werden deshalb nicht diagnostiziert. Im eigenen Patientengut fanden wir keinen Hinweis auf spinale AVM.

Da neurologische Defizite häufig Zeichen einer PAVM darstellen sollen, hielten wir eine neurologische Untersuchung für nicht spezifisch genug. Wir haben uns im Rahmen dieser Untersuchung der Empfehlung von Matsubara, von Mandzia und von der Gruppe von Willemse angeschlossen. Es wurde zunächst eine MRT-Untersuchung des Schädels eingeleitet. Bei pathologischem Befund wurde eine Angiographie durchgeführt. In einem Viertel der Fälle fanden wir eine CAVM, die in zwei Fällen als therapiebedürftig eingestuft wurden. Die höhere Inzidenz an CAVM in unserer Gruppe erklärt sich unserer Meinung nach dadurch, dass wir die Magnetresonanztomographie des Kopfes als Screeningverfahren einsetzen.

Therapeutische Richtlinien zur Behandlung der CAVM fehlen bislang. Zudem ist der Spontanverlauf der Angiodysplasien nicht bekannt. Allgemein wird eine spontane Regression von arteriovenösen Malformationen in 20% der Fälle angenommen (Schwitter et al., 1991). Ebenfalls können sich Aneurysmen spontan zurückbilden (Helmchen et al., 1995). Über das Blutungsrisiko der CAVM wird widersprüchlich diskutiert: Helmchen beschreibt ein kumulativ steigendes Blutungsrisiko jährlich von 6% und Maher von 2-4%. Willemse hingegen beschreibt ein Blutungsrisiko ohne kumulative Steigerung von weniger als 1% (Helmchen et al., 1995; Willemse et al., 2000; Maher et al., 2001). Zu den Faktoren, welche sich auf die Prognose negativ auswirken, zählen einerseits die Anwesenheit von multiplen Aneurysmen sowie andererseits deren Kombination mit Fisteln. Die Lokalisation in der hinteren Schädelgrube wird gemeinhin als ungünstig betrachtet (Helmchen et al., 1995).

Zur Therapie der arteriovenösen Malformationen im Endokranium haben sich neurochirurgische Eingriffe, Radiochirurgie, Embolisation und die Kombinationen aus diesen Elementen als erfolgreich erwiesen (Willemse et al., 2000). Lokalisation, Ausdehnung und venöse Drainage sind die Determinanten, welche angeben, wann eine Behandlung eingeleitet werden soll (Helmchen et al., 1995). Ein Durchmesser von über 3 cm gilt als limitierender Faktor für die Radiochirurgie (Matsubara et al., 2000). Die Drainage der CAVM bestimmt die Möglichkeit einer Embolisation. So ist eine Embolotherapie bei low-flow-Läsionen aufgrund der geringen Gefäßkaliber der zuführenden Arterien von eingeschränkter Bedeutung (Willemse et al., 2000).

Bei lediglich vier unserer Patienten waren die cerebralen vaskulären Malformationen symptomatisch und nur zwei benötigten eine Therapie, da in zwei Fällen zum Zeitpunkt der Diagnose schon eine Blutung stattgefunden hatte, welche die Dynamik der AVM somit limitiert hatte.

Eine Patientin (weiblich, 56 Jahre), welche in unserer Patientengruppe zum weiteren Screening eingeschlossen wurde, zeigte vor Jahren Gleichgewichtsstörungen und wurde aus diesem Grunde zum Neurologen überwiesen. Im Rahmen der bildgebenden Diagnostik wurde ein Angiom festgestellt, welches raumfordernd in das Kleinhirn

wuchs. Nach der Angiographie wurde eine Embolisation indiziert. Es handelte sich bei ihr um das erste Zeichen der HHT. Es werden hier regelmäßige Kontroll-Angiographien durchgeführt. Das Angiom im Hirnstamm wurde seit der Diagnose insgesamt acht mal im Zeitraum von 10 Jahren embolisiert. Die Patientin leidet unter leichten neurologischen Defiziten im Sinne von leichten Gleichgewichtsstörungen und einer leichten Mobilitätseinschränkung des linken Arms. Ihre Tante, welche allerdings nicht zu unserem Patientengut gehört, erlitt im Alter von ca. 78 Jahren eine Kleinhirnblutung. Ein neurochirurgischer Eingriff zur Entlastung war hierbei notwendig. Hier hätte das der Familie empfohlene Screening die CAVM aufdecken können, bevor sie symptomatisch wurde.

Wie es bereits öfters beschrieben wurde, kann eine cerebrale Manifestation das erste Zeichen der HHT bei einem Kind sein (Roy et al., 1990; García-Mónaco et al., 1995; Morgan et al., 2002). Unser jüngster Patient (männlich, 13 Jahre) wurde aufgrund der positiven Familienanamnese in das Screening- Programm eingeschlossen. Im MRT vom Schädel konnte eine arteriovenöse Fistel festgestellt werden. Gleichzeitig wurde bei ihm eine pulmonale AVM diagnostiziert. Der Patient klagte seit längerer Zeit über rezidivierende Cephalgien und Konzentrationsstörungen. Es wurde zunächst eine Embolisation mittels superselektiver Angiographie durchgeführt. Nach der Therapie besserten sich die Beschwerden und seine Leistung in der Schule wurde ebenfalls positiv beeinflusst. Leider kam es wenige Monate später zu einer erneuten Verschlechterung der Symptomatik. In der Kontrollangiographie wurde eine erneute Zunahme des Volumens der Fistel festgestellt. Eine zweite Embolisation war nicht möglich, da das zuführende Gefäß mit dem Katheter nicht sondiert werden konnte. Der Patient befindet sich zur Zeit in Behandlung in der hiesigen Abteilung für Neurochirurgie, wo die chirurgische Exstirpation der sehr peripher gelegenen Fistel empfohlen worden ist.

#### **4.5.6 Arteriovenöse Malformationen der Bauchorgane**

Art, Häufigkeit und Ausprägung einer Leberbeteiligung bei der HHT kann sehr variabel sein. Verschiedene Formen von Pathologien können gleichzeitig auftreten (Caselitz et al., 2001). Es wird sogar eine dritte genetische Form des Morbus Osler vermutet, welche mit einer besonders hohen Beteiligung der Leber einhergehen soll (Nikolopoulos et al., 1988; Piantanida et al., 1996). Hepatische Manifestationen der HHT werden in 8 bis 70% der Fälle beschrieben (Plauchu et al., 1989; Kirchner et al., 1996). Im Rahmen der Leberbeteiligung durch eine AVM tritt häufig eine Hepatomegalie oder ein Anstieg der Transaminasenkonzentration und der alkalischen Phosphatase auf (Caselitz et al., 2001). Es konnte allerdings bisher keine konkrete Korrelation zwischen der Ausdehnung bzw. Shuntform der AVM und den Veränderungen der Größe oder der Funktionsparametern der Leber beobachtet werden (Reilly und Nostrant, 1984).

Klinisch können drei Stadien im Krankheitsverlauf der Leberbeteiligung bei der HHT unterschieden werden: eine Latenzperiode (Stadium I) bis zur Pubertät, welche in die durch Epistaxis gekennzeichnete hämorrhagische Phase (Stadium II) übergeht. Die ersten zwei Stadien verlaufen ohne klinische Symptome der Leberbeteiligung. Ab dem dritten Lebensjahrzehnt bilden sich die typischen Telangiektasien im Leberparenchym als Zeichen der manifesten Angiomatose (Stadium III) mit den typischen sekundären Folgen wie Herzinsuffizienz oder portosystemische Enzephalopathie (Kirchner et al., 1996; Caselitz et al., 2001) aus.

Meist lassen sich Dilatationen der Arteria hepatica und vaskuläre Läsionen in den untersuchten Lebern darstellen (Weik et al., 2000). Während der zur weiteren Abklärung indizierten Angiographie kann die Verteilung des Kontrastmittels auf einen Shunt deuten. Caselitz und Mitarbeiter unterscheiden vier Formen der arteriovenösen Kurzschlüsse: zwischen der Arteria hepatica und der Vena hepatica (arteriovenösen Shunts), zwischen der Arteria hepatica und der Vena porta (arteriportalen Shunts), innerhalb der Vena porta (portoportalen Shunts) und zwischen der Vena porta und der Vena hepatica (portalvenösen Shunts). Sie konnten des weiteren Angiome und arterielle

Aneurysmen der Leber beobachten.

Im Jahre 1949 beschrieb Christian die Leberbeteiligung bei einem Osler-Patienten als hypertrophe Zirrhose (Christian, 1949). Dreißig Jahre später publizierte Martini eine Klassifikation der Leberveränderung im Rahmen der HHT in drei histologischen Gruppen: 1.- Telangiektasien mit Zirrhose oder Fibrose; 2.- Zirrhose ohne Telangiektasien ; 3.- Telangiektasien ohne Zirrhose oder Fibrose (Martini, 1978). Am häufigsten wird eine unregelmäßige Fibrose mit eingelagerten Telangiektasien ohne entzündliche Zeichen im Parenchym beobachtet (Caselitz et al., 2001). Unabhängig von diesen Befunden sind die sekundären Leberschäden, welche durch Transfusionen entstehen können, zu sehen. Hierzu zählen die Posttransfusionhepatitis und die Hämochromatose. Die Hämochromatose tritt insbesondere als Folge der chronischen Eisensubstitution auf (Kolarz und Pietschman, 1972; Reilly, 1984). Ein erhöhter Druck in den Sinusoiden begünstigt die Fibrose bis hin zur Entwicklung einer kardialen Zirrhose (Kolarz und Pietschman, 1972).

Oft verläuft die Leberbeteiligung asymptomatisch, sie kann jedoch verschiedenste Symptome hervorrufen. In der Auskultation kann gelegentlich ein Strömungsgeräusch im Oberbauch festgestellt werden (Caselitz et al., 2001; Whiting et al., 2000). Die AVM können zu einer Rechtsherzinsuffizienz oder pulmonalen Hypertonie führen (Guttmacher, 1995). Die arteriportalen Kommunikationen führen zur portalen Hypertonie und dadurch zu Aszites und Varizenblutungen (Caselitz et al., 2001). Eine hepatische Enzephalopathie durch portovenöse Shunts ist eine weitere der möglichen Komplikationen (Michaeli et al., 1968; Nuño Mateo et al., 1999), welche auch einer unserer Patienten erlitt, der sich nicht hatte untersuchen lassen. Eine veränderte Verteilung des Blutvolumens kann zur Ischämie im Versorgungsgebiet der Arteria mesenterica superior führen, welche sich in Form von postprandialen Bauchschmerzen (Angina abdominalis) äußern kann (Whiting et al., 2000). Des weiteren tritt häufig eine rezidivierende Cholestase mit Erhöhung der Leberenzyme im Serum auf (Whiting et al., 2000).

Die diagnostische Untersuchungstechnik der Wahl im Rahmen des Screening ist aus

unserer Sicht die Farb-Doppler-Sonographie, da diese als nicht invasives Untersuchungsverfahren ohne jegliche Strahlungsbelastung die Identifizierung von Gefäßveränderungen und Alterationen des Leberparenchyms erlaubt (Caselitz et al., 2001). Arterielle Pulsationen, welche als Ausdruck von AVM gelten, können mittels Farbdopplersonographie identifiziert werden. Durch Duplexmessungen lassen sich Geschwindigkeit und Flussmenge in AV-Fisteln messen (Caselitz et al., 1998; Weik et al., 2000). Sowohl die MRT als auch die CT erlauben ebenfalls die Identifizierung von vaskulären Malformationen. Beide Methoden sind allerdings teurer und sind entweder mit einer Strahlenbelastung behaftet (CT) oder können bei Patienten mit einer Neigung zur Klaustrophobie (MRT) nicht durchgeführt werden. MRT und CT sind daher für die Oberbauchorgane nicht als Screeningmaßnahmen anzusehen (Caselitz et al., 2001). Wie bei jeder Gefäßveränderung ist die Angiographie die Methode, die den größten Informationsgewinn erbringt (Chavan et al., 1998). Besonders wichtig ist sie im Hinblick auf die Frage der möglichen Einleitung einer Embolotherapie oder eines chirurgischen Eingriffes. Durch die Bestimmung des Herzzeitvolumens (z.B. durch Echokardiographie) gewinnt man zusätzliche Informationen über die Signifikanz eines Shunts und den Erfolg einer durchgeführten Therapie (Caselitz et al., 1998).

Bei der HHT-Leberbeteiligung steht die medikamentöse symptomatische Therapie der Begleiterscheinungen wie Rechtsherzinsuffizienz, Cholestase, Aszites und Durchblutungsstörungen im Oberbauch im Vordergrund (Caselitz, 2001). Sollte dieses nicht ausreichen, muss die AVM selbst direkt therapiert werden. Hierbei liegen die größten Erfahrungen bei dem Ansatz der interventionellen Radiologie in Form der Transkatheterembolisation vor. In einem Protokoll zur Behandlung von AVM der Leber empfehlen Chavan und Mitarbeiter (Chavan et al., 1998) die Anwendung von Polyvinylalkoholpartikeln zur Embolisation der peripheren Fistelanteile und von Stahl- oder Platinspiralen bei den zuführenden Gefäßen. Nach ihrem Vorschlag sollte diese Therapie in 3-5 Sitzungen mit einem Intervall von 1-14 Wochen zwischen den Sitzungen stattfinden. Die Embolisation hepatischer AVM kann in Lokalanästhesie durchgeführt werden (Chavan et al., 1998). Abhängig von ihrer Physiologie gestaltet sich das Ansprechen der verschiedenen Formen der Leber-AVM auf die

Embolotherapie sehr unterschiedlich. Der postinterventionelle Ablauf des Heilungsprozesses und der Krankheitsverlauf bei Patienten mit Verbindungen zwischen der Arteria hepatica und Vena hepatica scheinen günstiger und besser toleriert zu werden als diejenigen mit Fisteln zwischen der Vena porta und der Vena hepatica. Die Embolotherapie ist auf keinen Fall ungefährlich. Komplikationen wie ischämische Cholezystitis, Lebernekrosen, Abszesse, gastrointestinalen Blutungen bis zu Todesfällen wurden in der Literatur dokumentiert (Whiting et al., 2000). Durch die Embolisation konnten allerdings Symptome wie die abdominale Angina, die Rechtsherzbelastung oder die Leberinsuffizienz gelindert werden. Eine Reduktion der portalen Hypertension mit Regression der Ösophagusvarizen und des Aszites ist ebenfalls zu erwarten (Chavan et al., 1998).

Eine weitere mögliche therapeutische Option ist die Ligatur der Arteria hepatica. Hierbei wird versucht, die durch AVM betroffenen Areale der Leber zu umgehen. Dieses Verfahren wurde bei Versagen der Embolotherapie erfolgreich eingesetzt (Zentler-Munro et al., 1989). Des weiteren beschreiben anderen Autoren die Steuerung des Leberkreislaufs mittels einer Prothese mit Portsystem mit dem gleichen oben genannten Ziel (Zieren et al., 1998).

Da im Bereich der Leber ein ausgedehntes Gefäßnetz vorhanden ist, ist die Resektion des erkrankten Leberparenchyms durch partielle Hepatektomie kein sicheres Verfahren und wird deshalb nicht als Standardverfahren eingesetzt (Whiting et al., 2000).

Als ultima Ratio in der Behandlung von Lebershunts und auch bei Komplikationen durch andere Therapiemöglichkeiten wäre bei Patienten im guten allgemeinen Zustand eine Lebertransplantation zu diskutieren (Whiting et al., 2000). Nach der Transplantation können sich pulmonaler Druck, Herzleistung und Rechts-Herz-Durchmesser normalisieren (Pfitzmann et al., 2001).

Die Therapie der hepatischen AVM ist extrem komplex. Aus diesem Grunde muss sie kritisch diskutiert und der Zeitpunkt der Einleitung der Behandlung wohl bedacht werden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit fanden Untersuchungen der Oberbauchorgane, insbesondere der Leber und der Milz, auf AVM bei 34 Patienten statt. Zunächst wurde eine Farb-Doppler Sonographie durchgeführt. Bei auffälligem Befund wurde zunächst ein CT und anschließend eine Angiographie eingeleitet. Es konnten bei 12/34 Patienten pathologische Befunde in der Leber erkannt werden, was sich mit der bisher in der Literatur beschriebenen Inzidenzrate deckt (Kirchner et al., 1996). Die Milzbeteiligung erschien deutlich seltener als die Leberbeteiligung zu sein mit einer Inzidenz von 2/34 Patienten, hierzu gibt es bisher in der Literatur keine Angaben.

Wir fanden sehr unterschiedliche Manifestationen der HHT in den Oberbauchorganen mit stark differierender Ausprägung und klinischen Erscheinungen. In 9/12 Fällen wurde ein diskreter Befall der Leber diagnostiziert mit Gefäßveränderungen in Form von telangiektatischen oder korkenzieherartigen Gefäßen sowie varikösen Dilatationen der Arteria hepatica. Zwei Patienten wiesen nicht-therapiebedürftige AV-Shunts auf. Des weiteren wurden sonographisch zwei Leberverfettungen und eine Lebersteatose dargestellt, welche als Zeichen einer stattgefundenen Blutung oder als Zeichen der HHT-Beteiligung anderer Organe wie zum Beispiel Lunge angesehen werden können.

Ein Patient (68 Jahre), der die Screening-Untersuchungen abgelehnt hatte, wurde mit Zeichen des akuten Leberversagens und hepatischer Enzephalopathie in ein auswärtiges Krankenhaus eingeliefert. Die dort durchgeführte Angiographie zeigte eine massive Leberbeteiligung mit arteriovenösen und arteriportal Shunts. Mehrere Embolisationen sind inzwischen vorgenommen worden, welche zu keinem ausreichenden Erfolg geführt haben, so dass eine Lebertransplantation geplant ist.

In einem weiteren Fall (56 jährige Patientin) konnten über einhundert hepatische Gefäßmalformationen identifiziert werden, welche zum Teil präventiv embolisiert wurden. Nach der Embolisation entwickelte sich bei der Patientin eine partielle Lebernekrose, die chirurgisch therapiert werden musste. Nach der Therapie besserten sich bei der Patientin Symptome wie Abgeschlagenheit und geringe Belastbarkeit, Aszites und postprandiale Bauchschmerzen deutlich.



Eine bekannte asymptomatische Leberbeteiligung wurde während der Schwangerschaft einer Primagravida (28 Jahre) klinisch auffällig und führte trotz medikamentöser Behandlung zur zunehmenden Rechtsherzbelastung und Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Mutter und des Kindes, so dass eine Sectio caesarea eingeleitet werden musste. Diese Patientin hatte die Screening-Untersuchungen Monate zuvor abgelehnt.

Die drei oben beschriebenen Fälle lassen ahnen, welches Potential an Komplikationen und mögliche Gefahren eine Leberbeteiligung im Rahmen der HHT in sich bergen kann und wie wichtig es ist, frühzeitig eine Diagnose zu stellen, um gegebenenfalls für eine präventive Therapie zu sorgen.

Der Milzbefall äußerte sich in Form variköser Gefäßkonvolute oder Dilatation der Milzarterie, eine weitere Abklärung oder Therapie schien in keinem Fall notwendig zu sein.

#### **4.5.7 Arteriovenöse Malformationen des Gastrointestinaltraktes**

Der Gastrointestinaltrakt wird als die zweithäufigste Lokalisation einer Blutungsquelle nach der nasalen Schleimhaut bei HHT-Patienten beschrieben (Vase und Grove, 1986). Die GI-Beteiligung beträgt 13-25% der Fälle, wobei manche Autoren eine höhere Inzidenz (bis 33%) beschreiben (Vase und Grove, 1986; Plauchu et al., 1989; Kjeldsen und Kjeldsen, 2000). Die Blutungen treten üblicherweise erstmals im vierten oder fünften Lebensjahrzehnt auf und die Hälfte der Patienten ist älter als 55 Jahre bei der ersten Episode (Kjeldsen und Kjeldsen, 2000). Mit einer Hämorrhagie vor dem 30. Lebensjahr ist lediglich in 1,5% der Fälle zu rechnen (Plauchu et al., 1989). Der Grund für den Unterschied zwischen dem Manifestationsalter der gastrointestinalen Blutungen und dem der Epistaxis ist darin zu sehen, dass die gastrointestinale Schleimhaut nicht so stark einer mechanischen Reizung exponiert zu sein scheint. Erst wenn degenerative Alterungsprozesse in der Schleimhaut einsetzen, wird die Erkrankung in diesem Bereich symptomatisch (Saunders, 1960).

Die GI-Blutungen können sich in Form von Melaena oder Hämatemesis manifestieren. Der Befund von frischem Blut im Stuhl ist seltener und spricht für einen Befall der kaudalen Abschnitte des Darms (Plauchu et al., 1989). Da ein Großteil des Blutes nach der Epistaxisepisode geschluckt und verdaut wird, ist eine Melaena bei fast allen Patienten mit Epistaxis zu erwarten, was bedeutet, dass Melaena oder ein positiver Hämoccult®-Test nicht notwendigerweise auf eine gastrointestinale Beteiligung schließen lassen dürfen. Der Hämoccult®-Test ist daher auch bei Osler-Patienten als Screening-Maßnahme auf gastrointestinale AVM ungeeignet. Wichtig sind für den betreuenden Arzt die Angaben des Patienten zur zeitlichen Abfolge der Epistaxis und der Hämatemesis oder der Melaena. So ist die Anamnese umso wichtiger, weil sie die orientierte Einleitung von Untersuchungen erlaubt. Rezidivierenden Blutungen aus diesen Bereichen können die Ursache einer chronischen Anämie werden.

Weitere Blutungsrisikofaktoren wie die Einnahme nicht steroidaler Antiphlogistika oder gerinnungshemmender Mittel, welche eine Blutung begünstigen können, sollten bei HHT-Patienten vermieden werden (Kjeldsen und Kjeldsen, 2000).

Als diagnostische Maßnahmen kamen bisher sowohl die Endoskopie als auch die Angiographie in Frage. Mittels Gastroduodenoskopie und Koloskopie ist die Entdeckung von asymptomatischen vaskulären Veränderungen und Blutungsquellen möglich (Kjeldsen und Kjeldsen, 2000). Die typischen Gefäßveränderungen im Magen-Darmtrakt sind noduläre Angiome, die sich von denen der Haut nicht unterscheiden. Diese Telangiektasien haben einen Durchmesser von 1 mm bis zu 1 cm und werden von einem anämischen, klar definiertem Rand umgeben; häufig handelt es sich um multiple konfluierende Läsionen. Submuköse Blutungen konnten bisher nicht beobachtet werden (Vase und Grove, 1986; Sargeant et al., 1993). Vase und Grove beschrieben 1986, dass bei etwas mehr als der Hälfte ihrer HHT-Patienten gastrointestinale Telangiektasien vorlagen, die sich an mehreren Stellen des GI-Traktes fanden. Sie stellten im Rahmen von Endoskopien fest, dass die Mehrheit der Telangiektasien im Magen (bei ca. 90% der Patienten) oder im Duodenum (in ca. 60% der Fälle) lokalisiert sind. In ca. 10% der Patienten wurde eine gleichzeitige Beteiligung des oberen (Ösophagus, Magen und Duodenum) sowie des unteren Verdauungstraktes (Colon und Rectum) festgestellt

(Vase und Grove, 1986). Ähnliche Verteilungsmuster wurden auch von anderen Autoren angegeben (Noval Menendez et al., 1998).

Im Rahmen der Endoskopie können akut blutende Läsionen diagnostiziert und gleichzeitig behandelt werden. Daher wird eine Endoskopie bei HHT-Patienten mit plötzlich auftretendem Hämoglobinkonzentrationsabfall, gastrointestinalen Beschwerden oder bei einer unklaren Schock-Syptomatik empfohlen. Erosive Schleimhautentzündungen können differentialdiagnostisch Schwierigkeiten bereiten (Vase und Grove, 1986).

Des weiteren kann die Angiographie diagnostisch eingesetzt werden, wobei die fast immer angiographisch nachweisbare Beteiligung des GI-Traktes klinisch oft inapparent erscheint (Kirchner et al., 1996). Insbesondere werden dicht aneinander liegende Gefäßnetze als Zeichen einer Schleimhautbeteiligung durch Telangiektasien oder auch kleine AVM im Versorgungsgebiet der Arteria mesenterica superior beobachtet (Bruusgaard und Juhl, 1974; Quitt et al., 1990; Kirchner et al., 1996).

Die Untersuchung des Dünndarms ist erst seit sehr kurzer Zeit mit der Anwendung von Minikameras möglich. Die sogenannte Kapselendoskopie erlaubt die Untersuchung des Magen-Darm-Trakts mit einer Kamera, welche mit Batterien und Sender in einer ca. 2,5cm lange Kapsel eingebettet ist. Alle 2 Sekunden werden Aufnahmen gemacht, die an eine Empfangstation an der Bauchhaut gesendet werden und in einem tragbaren Aufnahmegerät am Gürtel gespeichert werden (Iddan et al., 2000). Erste Erfahrungen mit dieser wenig belastenden Methode zeigen, dass die Kapselendoskopie zur Diagnostik der okkulten gastrointestinalen Blutung geeignet ist (Chong et al., 2003).

Die Vorteile der endoskopischen Suche nach einer AV-Malformation im Bereich des Magen-Darmtraktes wird immer wieder in Frage gestellt. Leider ist diese Technik invasiv, weswegen eine akute Blutung durch Manipulation nicht immer verhindert kann. Darüber hinaus sind aus heutiger Sicht keine präventiven Maßnahmen bekannt, welche die Entwicklung schwerer gastrointestinalen Blutungen vermeiden könnten (Kjeldsen und Kjeldsen, 2000). Aus diesem Grunde ist die Endoskopie bei

beschwerdefreien Patienten als Screening-Untersuchung kaum vertretbar. Bei dringendem Verdacht auf eine Blutungsquelle im Magen-Darmtrakt ist allerdings die Endoskopie als Maßnahme der ersten Wahl anzusehen, da sie in vielen Fällen den sofortigen Therapieansatz erlaubt.

Die Behandlung der Läsionen der gastrointestinalen Schleimhaut gestaltet sich aufgrund der Ubiquität der Telangiektasien jedoch als sehr komplex (Kjeldsen und Kjeldsen, 2000). Sowohl die endoskopische Lasertherapie und die Elektrokauterisation als auch die konservative Hormontherapie (Östrogene und Progesteron) sind bei GI-Blutungen erfolgreich eingesetzt worden, wobei der Erfolg bei der Koagulation der telangiektatischen Läsionen nicht dauerhaft ist, jedoch wiederholt vorgenommen werden kann (Weaver et al., 1981; van Cutsem et al., 1990; Naveau et al., 1990; Sargeant et al., 1993). Des weiteren gelten Kryotherapie und systemische Vasokonstriktoren (Desmopressin) als alternative Behandlungsmöglichkeiten (Quitt et al., 1990). Andere Autoren berichten über einen positiven Einfluss von niedrigdosierten Corticosteroiden auf die Stabilisierung der Gefäßfragilität (Jaspersen et al., 1994). Ein operativer Eingriff zur Resektion des befallenen Magen- oder Darmabschnittes, ggf. begleitet von einer Vagotomie ist nur in seltenen Fällen notwendig (Gülzow et al., 1969; Brussgard und Juhl, 1974; Kristoffersson et al., 1987).

Endoskopische Untersuchungen des Gastrointestinaltraktes waren bei einem Teil unserer Patienten bereits aufgrund stattgehabter gastrointestinaler Blutungen oder auf eigenen Wunsch bei bekanntem gastrointestinalen Befall in der Familie vorgenommen worden. Aufgrund der Invasivität der Untersuchung fanden diese jedoch nicht im Rahmen der Routine-Screeningmaßnahmen statt. Ein Befall durch Telangiektasien der gastrointestinalen Schleimhaut konnte bei 5/11 Patienten festgestellt werden, so dass wir die Angaben in der Literatur bestätigen können, wobei es sich allerdings um eine sehr kleine Patientengruppe handelt. In der Familienanamnese einer unserer Patientinnen zeigte sich, dass der Vater der Patientin an einer Ösophagusblutung mit Aspiration verstorben war.

#### **4.5.8 Arteriovenöse Malformationen des Urogenitaltraktes**

Gefäßveränderungen im Rahmen der HHT sind auch im Urogenitaltrakt beschrieben worden. Die Inzidenz der arteriovenösen Malformationen der Nieren, des Harnleiters und der Harnblase wird auf 0,6-3 % eingeschätzt (De Cenzo et al., 1975; Ziani et al., 2000). Wenige Gruppen berichten über solche Manifestationen: zwei Mal wurden AV-Malformationen in der Niere (Ziani et al., 2000; Cooke, 1986), ein Mal im Urether (Diaz Gallo et al., 1990) und fünf Mal in der Harnblase (Kitchens und Lottenberg, 1976; Cos et al., 1982; Paz et al., 1995; Noval Menéndez et al., 1998; Nuño Mateo et al., 1999) beschrieben. Telangiectasien der Prostata und der Urethra wurden ebenfalls festgestellt (De Cenzo et al., 1975). Die Symptome im Bereich des Urogenitaltraktes können vielgestaltig sein.

Tritt eine Makrohämaturie bei einem HHT-Patienten auf, so darf die Differentialdiagnose einer AVM des UG-Traktes nicht vergessen werden (De Cenzo et al., 1975; Kitchens und Lottenberg, 1976). Sie kann rezidivierend und schmerzlos auftreten. Alle anderen Ursachen der Makrohämaturie wie z.B. Tumore, Menses, Pyelonephritis oder Zystitis müssen ebenfalls ausgeschlossen werden. In seltenen Fällen kann die Makrohämaturie ein frühes Symptom darstellen. Die Gruppe von Diaz Gallo zum Beispiel konnte die Erstdiagnose Morbus Rendu-Osler-Weber anhand der rezidivierenden Makrohämaturie stellen.

Die Makrohämaturie kann des weiteren durch Koagelbildung zur Urinretention führen (Ziani et al., 2000). Weiterhin kann eine chronische Mikrohämaturie die Ursache einer Anämie sein (Kitchens und Lottenberg, 1976).

Die Diagnose der urogenitalen Beteiligung bei der HHT kann mit Hilfe der bildgebenden Verfahren gestellt werden: Die Sonographie der Nieren, die intravenöse Urographie und die Computertomographie des Abdomens können uns Information über die Größe und Lokalisation der arteriovenösen Malformationen geben. Bei dem Verdacht auf eine AVM der Harnblase, Uretra oder Harnleiter sind endoskopische Verfahren indiziert (Diaz Gallo et al., 1990). Die Endoskopie erlaubt die direkte

Untersuchung der Schleimhaut und gleichzeitige Therapie zum Beispiel in Form einer Elektrokoagulation. Der Goldstandard ist jedoch nach wie vor die Durchführung einer Angiographie (Diaz Gallo et al., 1990; Ziani et al., 2000). Mit Rücksicht auf die Ausdehnung und Lokalisation der Veränderungen können sowohl die chirurgische Exstirpation als auch die Embolisation eingesetzt werden (Cooke, 1986). Bei größeren AV-Malformationen der Nieren, welche von Hauptgefäßen versorgt werden, wird eher die chirurgische Exstirpation bevorzugt, da die Embolisation von Hauptgefäßen zu einer Nekrose der betroffenen Niere führen kann. Über beide Methoden wird positiv berichtet (Ziani et al., 2000). Die Telangiektasien der Harnblase lassen sich durch Elektrokoagulation behandeln, obwohl Rezidivblutungen auch möglich sind (De Cenzo et al., 1975). Eine Behandlung mit dem Nd:YAG Laser kann sogar bei therapieresistenten Blutungen erfolgreich durchgeführt werden (Paz et al., 1995). Eine weitere vorgeschlagene Therapiemöglichkeit ist die lokale Applikation von Aminocaprinsäure in der Blase (De Cenzo et al., 1975).

#### **4.5.9 Arteriovenöse Malformationen der Augen**

Es wird weltweit über Augenveränderungen im Rahmen der HHT berichtet. Die Mehrheit dieser Befunde wird im Bereich der Bindehaut beschrieben. Telangiektasien der Konjunktiva unter den Augenlidern lassen sich in 35% der Fälle erkennen, hingegen werden Telangiektasien im Bereich der Konjunktiva des Augapfels selten beobachtet. Des weiteren können Gefäßveränderungen im Bereich der Retina oder der Macula auftreten, diese werden bei ca. 10% der Patienten diagnostiziert (Vase und Vase, 1979; Brant et al., 1989).

Die Symptome der okulären Telangiektasien sind variabel. Selten klagten unsere Patienten über Beschwerden. Allerdings können blutigen Tränen und kurzfristige Blutungen im Bereich der Konjunktiva auftreten. Diese Manifestationen sind eher ungefährlich und haben ihren Ursprung in der Bindehaut. Eine Behandlung ist in der

Regel nicht erforderlich, wobei über Fälle berichtet wird, bei denen eine stationäre Aufnahme des Patienten zur Therapie notwendig wurde, insbesondere wenn eine begleitende Gerinnungsstörung vorlag (Pandolfi und Ehinger, 1978). Blutungen in diesem Bereich treten jedoch wesentlich seltener als die Epistaxis auf. Der Augenarzt kann die Erstdiagnose einer HHT stellen, da sich Telangiektasien der Konjunktiva leicht erkennen lassen. In der Literatur wird über einen Fall berichtet, in dem der Patient aufgrund von blutigen Tränen die Klinik aufsuchte und der Ophthalmologe Telangiektasien der Konjunktiva erkennen konnte (Soong und Pollock, 2000). Bluttränen treten in keinem Fall exklusiv bei der HHT auf, sondern können auch Symptome maligner Erkrankungen wie Tränendrüsentumoren oder intraokularer Melanome sein, welche differentialdiagnostisch immer ausgeschlossen werden müssen.

Arteriovenöse Malformationen der Retina können häufig unbemerkt bleiben. Leichte Blutungen können asymptomatisch verlaufen, aber auch zur Visusminderung unterschiedlicher Intensität bis hin zur Erblindung führen. Verschiedene Formen der Gefäßveränderungen in der Netzhaut wurden in der Literatur beschrieben. Dazu zählen Netzhautblutungen, Gefäßneubildungen in der Retina und der Optikuspapille sowie Telangiektasien (Davis und Smith, 1971), aber auch erweiterte varizenähnliche Venen mit einem verschlungenen Verlauf, welche teilweise jedoch als Normvarianten interpretiert werden können (Brant et al., 1989).

Es wird auch über histologische Veränderungen der Retina sekundär zu pulmonalen Manifestationen infolge des chronischen Sauerstoffmangels bei HHT berichtet. Ein Beispiel ist eine proliferative Retinopathie mit beginnender Gefäßneubildung auf der Sehnervenscheide mit Erweiterung der perifovealen Kapillaren oder eine Glaskörpereinblutung im Rahmen dieser Veränderungen, welche zu einer Rubeosis der Iris führen kann. Begleitend hierzu ist eine sekundäre Drucksteigerung (Sekundärglaukom) mit Erblindung und Schmerzen möglich, welche die Augenenukleation notwendig machen kann (Blodi et al., 1981).

Viel seltener sind Telangiektasien des Sehnervs, venöse Angiome oder Rupturen der Choroiden im Rahmen des Morbus Osler (Massa et al., 1966).

Wir können über einundzwanzig unserer Patienten berichten, welche augenärztlich untersucht wurden. Zehn von ihnen wiesen nicht therapiebedürftige Telangiektasien der Bindehaut auf, einer von ihnen (weiblich, 42 Jahre) wies sowohl Telangiektasien als auch Mikroaneurysmen der Bindehaut auf (1/21), hierbei ist keine Therapie notwendig, es wurde lediglich eine regelmäßige Kontrolle empfohlen. Eine Patientin (weiblich, 89 Jahre) hat in ihrer Anamnese eine Netzhautblutung mit Visusminderung als Folge (1/21). Unauffällige Befunde wurden in 10/21 Fällen erhoben. Ein weiterer Patient (57 Jahre) berichtet über Augenblutungen, eine augenärztliche Untersuchung hatte er jedoch abgelehnt.

Zehn von unseren Patienten (10/21) wiesen konjunktivale Veränderungen und lediglich 1/21 retinale AV-Shunts auf. Diese Inzidenz ist mit den in der Literatur veröffentlichten Daten vergleichbar. Auch wenn die Inzidenz der Komplikationen einer Netzhautblutung im Rahmen der HHT niedrig zu sein scheint, empfehlen wir die routinemäßige Untersuchung der Augen zum Ausschluss einer möglichen Beteiligung insbesondere der Retina. Zusätzlich erscheint die augenärztliche Untersuchung eine kostengünstige Möglichkeit darzustellen, um die Diagnose der HHT entweder zu sichern oder auszuschließen. Auch asymptomatischen Verwandten unserer Patienten wird empfohlen, im Rahmen einer augenärztlichen Routineuntersuchungen, AVM der Retina und der Konjunktiva ausschließen zu lassen.



## 5. Schlussfolgerung

Die Durchführung der oben genannten Reihenuntersuchungen kann aus zwei Gründen empfehlenswert sein. Erstens ermöglicht das Screening die Diagnosestellung einer HHT nach den Kriterien des Scientific Advisory Boards von HHT Int. Bei 46/51 Fällen konnten wir so die Diagnose einer HHT stellen, lediglich bei fünf untersuchten Personen (5/51) konnte die Diagnose HHT nicht in vollem Umfang bestätigt werden, wobei in einem Fall (1/5) der dringende Verdacht auf Morbus Osler weiterbesteht. In einem Fall (1/5) konnte bei einem Kind aufgrund von genetischen Untersuchungen die Diagnose ausgeschlossen werden. Bei einer weiteren Patientin, die nicht auf Beteiligung der inneren Organe untersucht werden wollte (1/51), ist die Diagnose der HHT wahrscheinlich, jedoch nicht gesichert.

Der zweite Grund für die Durchführung des hier vorgestellten Screenings ist, dass es die Möglichkeit zur frühzeitigen Diagnostik und eventuellen Prävention von potentiell komplikationsträchtigen Gefäßfehlbildungen bei HHT-Betroffenen eröffnet. Bei 30 Patienten mit gesicherter HHT-Diagnose (30/46), bei denen ein CT des Thorax, eine Sonographie des Abdomens und ein MRT des Schädels durchgeführt worden war, wurde lediglich in zehn Fällen ein unauffälliger Befund erhoben. Insgesamt beobachteten wir in 27 Fällen von unseren 46 Patienten mit gesicherter HHT (27/46) arteriovenöse Malformationen der inneren Organe. In zwei weiteren Fällen, in denen die bildgebende Diagnostik des Schädels keine AVM in diesem Bereich bewies, besteht bei neurologischer Symptomatik der Verdacht auf eine PAVM. In 7 Fällen konnten bislang okkulte AV-Malformationen präventiv behandelt werden. In 11 Fällen lehnten die Patienten die empfohlene Therapie ab.

Basierend auf unseren Erfahrungen kann man den Schluss ziehen, dass eine rechtzeitige Diagnose und regelmäßige Kontrolle eines pathologischen Befundes für die Betroffenen von Vorteil sein kann. Es ist anzunehmen, dass eine präventiv therapierte AVM ein geringeres Risiko für den Patienten darstellt als eine untherapierte Gefäßmalformation, welche jederzeit rupturieren oder thrombosieren kann oder auch zur Quelle von embolischen Material werden kann. Untermauert werden diese Aussagen von den

Krankheitsverläufen von vier HHT-Betroffenen, die trotz eines wiederholten Angebotes das präventive Screening nicht durchführen ließen. Diese Patienten erlitten im weiteren Verlauf schwerwiegende Komplikationen wie eine hepatische Enzephalopathie, einen Hirnabszess, eine hepatische Schwangerschaftsgestose und massive gastrointestinale Blutungen.

Da die Gefäßveränderung bei der HHT einen dynamischen Prozess darstellt, wird eine engmaschige Kontrolle dieser Patienten empfohlen und die Wiederholung der diagnostischen Prüfungen in gewissen Abständen und bei dringendem klinischen Verdacht einer neu aufgetretenen Veränderung sowie bei Fortschritt der Symptomatik angeraten. Üblicherweise werden Kontrolluntersuchungen in symptomfreien Zeiträumen in Intervallen von 1-5 Jahren empfohlen.

## 6. Zusammenfassung

Die hereditäre hämorrhagische Telangiektasie (Morbus Rendu-Osler-Weber) ist ein autosomal-dominant vererbtes vaskuläres Fehlbildungssyndrom. Hierbei werden multiple arteriovenöse Malformationen (AVM) im Bereich der Schleimhaut der oberen Luft- und Speisewege sowie der Haut beobachtet. Darüber hinaus können andere Organe befallen sein wie z.B. Lunge, Leber und ZNS. Die Diagnose HHT sollte nach den Empfehlungen des Scientific Advisory Board der HHT Foundation International auf der Basis verschiedener klinischer Befunde und der Familienanamnese (sogenannten Curaçao-Kriterien) gestellt werden.

Nahezu alle an einer HHT erkrankten Patienten leiden unter rezidivierenden Epistaxisepisoden. Hierdurch bedingt kann die Erstdiagnose der Erkrankung häufig durch den HNO-Arzt gestellt werden. Dem HNO-Arzt kommt somit eine entscheidende Rolle in der Einleitung weiterer diagnostischer Maßnahmen zur Feststellung okkulten AVM zu.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung boten wir 51 Patienten mit rezidivierender Epistaxis, bei denen die Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose HHT bestand, die Möglichkeit an, sich auf AVM der inneren Organe untersuchen zu lassen. In fünf Fällen konnte die Diagnose der HHT ausgeschlossen werden.

Zusätzlich zu der Endoskopie der oberen Luft- und Speisewege wurden ein CT des Thorax, ein MRT vom Schädel und eine Sonographie des Abdomens sowie Blut- und Urinuntersuchungen durchgeführt. Des weiteren erfolgte eine augenärztliche Untersuchung. Mehr als die Hälfte unserer Patienten wiesen bislang okkulte vaskuläre Malformationen der inneren Organe auf, davon waren wiederum die Hälfte therapiebedürftig. Insgesamt wurde in 8 Fällen eine Beteiligung des Gehirnes, in 18 Fällen eine Beteiligung der Lunge, in 2 Fällen eine Milzbeteiligung, in 12 Fällen eine Leberbeteiligung, in einem Fall eine Beteiligung des Urogenitaltraktes und in fünf Fällen eine Beteiligung des Gastrointestinaltraktes festgestellt. In 11 Fällen waren pathologische Befunde im Bereich der Augen zu erheben.

Wir empfehlen die systematische Durchführung der o.g. nicht invasiven Untersuchungen der inneren Organe bei HHT-Patienten zur frühzeitigen Diagnose und Therapie von AVM, um schwerwiegende Komplikationen zu verhüten.

Eine konsequente multiorganische Screeninguntersuchung bei Patienten mit hereditärer hämorrhagischen Telangiektasie wurde in der Literatur bisher noch nicht beschrieben.

## Anhang

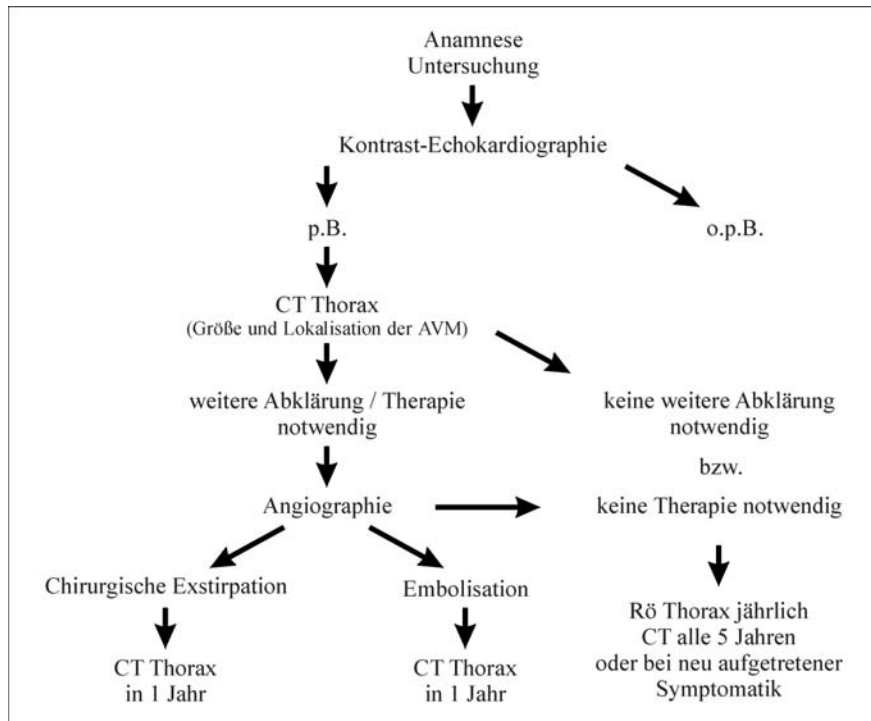


Abb. 16: Flussdiagramm zur Diagnostik und Therapie von PAVM (p.B. - pathologischer Befund; o.p.B. - ohne pathologischen Befund)

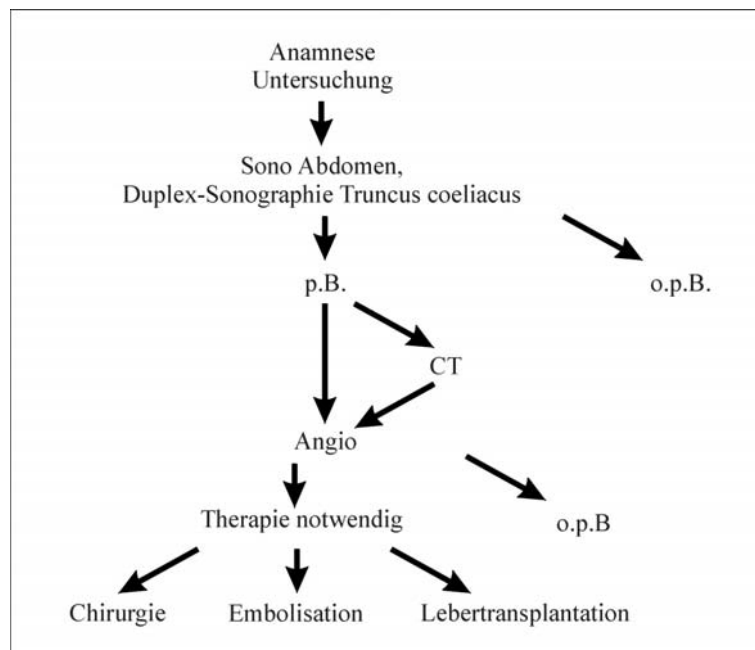


Abb. 17: Flussdiagramm zur Diagnostik und Therapie von hepatischen AVM (p.B. - pathologischer Befund; o.p.B. - ohne pathologischen Befund)

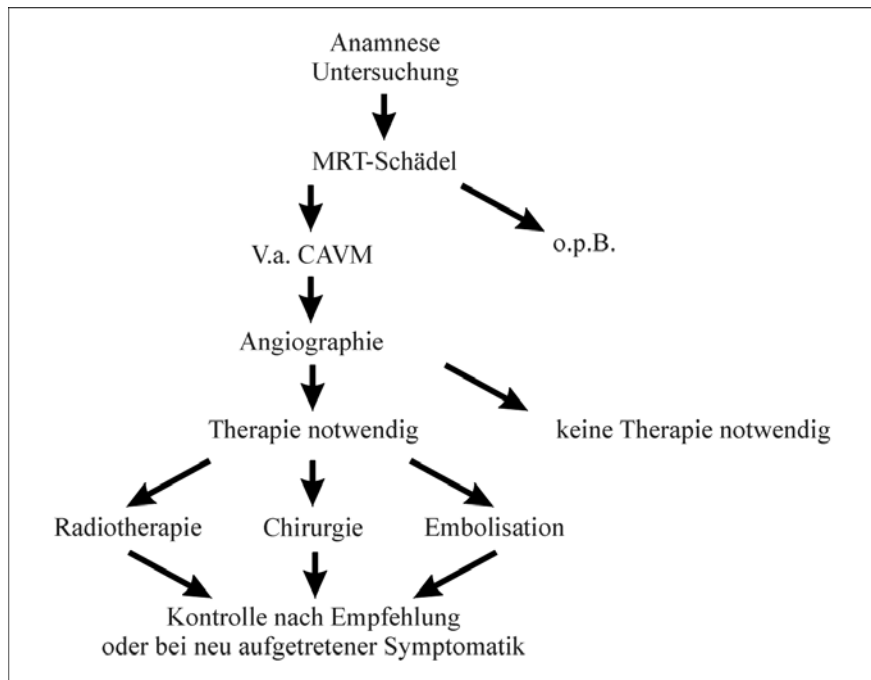


Abb. 18: Flussdiagramm zur Diagnostik und Therapie von CAVM (p.B. - pathologischer Befund; o.p.B - ohne pathologischen Befund)

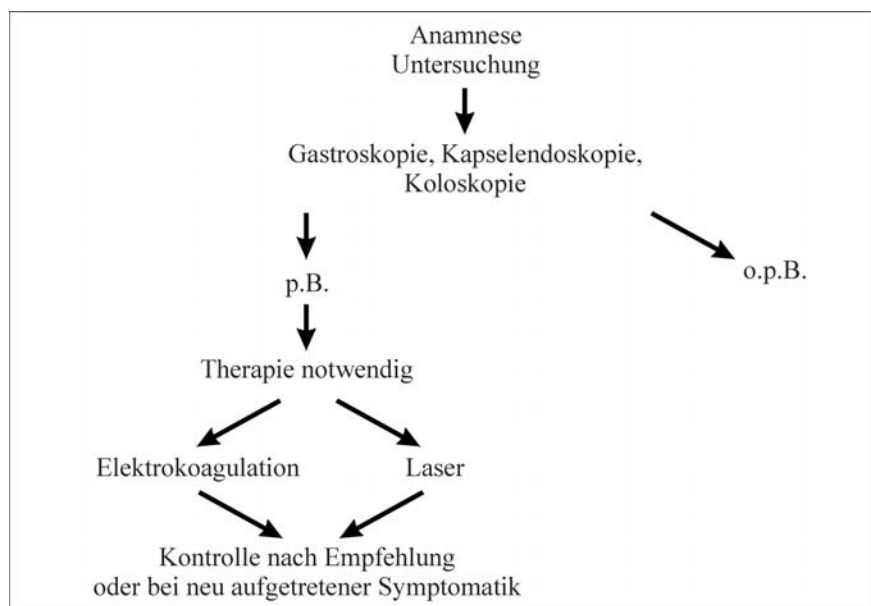


Abb. 19: Flussdiagramm zur Diagnostik und Therapie von gastrointestinalen Gefäßfehlbildungen (p.B. - pathologischer Befund; o.p.B - ohne pathologischen Befund)

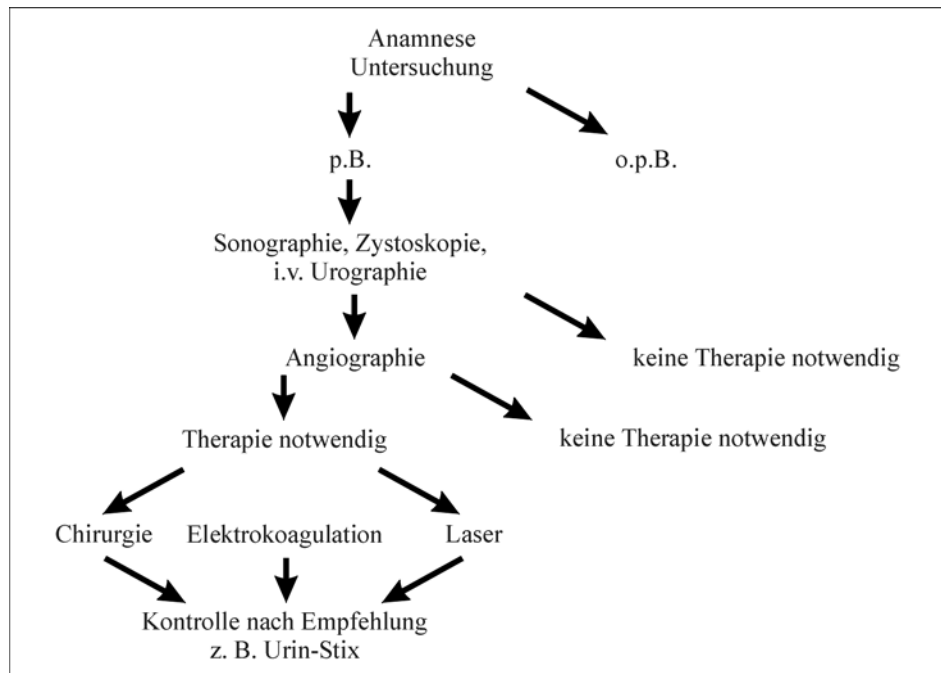


Abb. 20: Flussdiagramm zur Diagnostik und Therapie von urogenitalen Gefäßfehlbildungen (p.B. - pathologischer Befund; o.p.B - ohne pathologischen Befund)

Alter	w/m	FA	Epistaxis	Lunge	Leber	GI	Milz	UG	ZNS	Auge	Haut	S-haut	Klinik
55	w	+	+++	+++	++	-	-	-	+++	++	+	+++	Hemiparese
56	w	+	+++	+++	+++	-	++	-	-	-	+	+	Dyspnoe
57	m	+	+++	+++	-	?	-	-	-	+++	+	+	Apoplex
13	m	+	++	+++	-	?	-	-	+++	-	+	+	Migräne
36	w	+	+++	+++	-	?	-	-	-	++	+	+	Migräne
42	m	+	+++	+++	-	?	-	-	-	++			Migräne
73	m	+	+++	+++	-	-	-	?	++	?	+	+	Hämatohorax
59	m	+	+++	+++	-	?	-	-	-	?	+	+	
68	m	+	+++	+	+++	-	-	+	-	?	+	+	Enzephalopathie
62	m	+	+++	+++	-	+++	+	-	-	++	++	+++	
56	m	+	+++	+++	?	-	?	?	?	?	+	+	
67	w	+	+++	-	-	+++	-	-	-	?	+++	+	GI-Blutung
60	m	+	+++	-	++	?	++	-	++	?	+	+	
64	w	+	+++	++	++	?	-	-	-	++	+	+	
89	w	+	+++	?	?	?	?	?	?	+++	+	+	Netzhautblutung
64	w	+	+++	++	++	?	-	-	-	+	+	+	
42	w	+	+++	++	-	?	-	-	-	++	+	+	
68	m	+	+++	-	++	?	-	-	++	-	+	+	
65	m	+	+++	++	-	-	?	-	-	?	+	+	
42	w	+	+++	++	-	-	-	-	-	+	+	+	
28	w	+	+++	?	+++	?	?	?	?	?	+	+	Gestose
76	w	+	++	-	++	?	-	?	-	?	+	+	
24	w	+	+++	++	-	?	-	-	-	-	+	+	
26	w	+	+++	?	?	?	?	?	?	?	+++	+	
47	m	+	+++	-	-	?	-	-	-	-	+	+	
54	w	+	+++	-	-	?	-	?	++	?	+	+	



Alter	w/m	FA	Epistaxis	Lunge	Leber	GI	Milz	UG	ZNS	Auge	Haut	S-haut	Klinik
61	w	+	+++	-	-	?	-	-	-	++	+++	+	
69	w	+	+++	+	?	?	?	?	-	++	+	+	
53	W	+	+++	-	+	?	-	+	-	?	+	+	
57	w	+	+++	?	?	+	?	?	?	?	+	+	
61	m	+	+++	-	-	?	-	-	-	?	+++	+	
65	w	+	+++	-	-	-	?	-	-	?	+	+	
67	w	+	+++	+	?	?	?	?	-	?	+	+	
69	w	+	+++	-	?	-	-	-	-	?	+	+	
70	w	+	+++	-	-	-	-	-	-	?	+	+	
72	w	+	+++	-	-	-	-	?	-	?	+	+	
60	m	+	+++	-	-	-	-	-	-	-	+	+	
18	w	+	+++	-	-	?	-	-	-	-	-	+	
76	m	+	+++	-	-	?	-	?	-	?	++	+	
34	m	+	+++	-	-	?	-	-	-	?	+	+	
16	w	+	+++	?	?	?	?	?	?	?	+	+	
48	w	+	+++	?	?	?	?	?	?	?	+	+	
55	w	+	+++	-	?	?	?	?	?	?	+	+	
56	w	+	+++	?	?	?	?	?	?	?	+	+	
75	m	+	+++	-	+	?	?	?	?	?	+	+	
49	w	-	+++	?	?	?	?	?	?	?	+	+	HHT fraglich
57	m	-	+++	?	?	?	?	?	?	?	+	+	HHT fraglich
68	w	-	+++	-	-	?	-	-	-	-	+	+	Keine HHT
58	m	-	+++	-	-	?	-	-	-	-	+	+	Keine HHT
15	m	+	+++	-	-	?	-	-	-	-	-	+	Keine HHT

Tabelle 2 : Zusammenfassung der anamnestischen und klinischen Befunde. Familienanamnese: += positiv; - = negativ. Epistaxis: +++ = therapiert; ++ nicht therapiertbedürftig. Organbeteiligung: ?= nicht bekannt; - = ausgeschlossen; + = V.a. AVM; ++ = AVM nicht therapiebedürftig; +++ = AVM therapiebedürftig

## Literatur

Aesch B, LioRET E, de Toffol B, Jan M. Multiple cerebral angiomas and Rendu-Osler-Weber disease: case report. *Neurosurgery* 1991; 29: 599-602

Ahr DJ, Rickles FR, Hoyer LW, O'Leary DS, Conrad ME. Von Willebrand's disease and hereditary hemorrhagic telangiectasia. Association of two complex disorders of hemostasis resulting in life-threatening hemorrhage. *Am J Med* 1977; 62: 452-458

Arthur H, Ure J, Smith A, Renforth G, Wilson D, Torsney E, Charlton R, Parums D, Jowett T, Marchuk D, Diamond A. Endoglin, an ancillary TGF receptor, is required for extra-embryonic angiogenesis and plays a key role in heart development. *Dev Biol* 2000; 217, 42-53

Azuma J. Genetic and molecular pathogenesis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Invest* 2000; 47: 81-90

Babbington BG. Hereditary epistaxis. *Lancet* 1865;2: 362-363

Barbara NP, Wrana JL, Letarte M. Endoglin is an accessory protein that interacts with the signaling receptor complex of multiple members transforming growth factor- $\beta$  superfamily. *J Biol Chem* 1999; 274: 584-594

Barzilai B, Waggoner AD, Spessert C, Picus D, Goodenberger D. Two-dimensional contrast echocardiography in the detection and follow-up of congenital pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Cardiol.* 1991; 68: 1507-1510

Bergler W, Götte K. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a challenge for the clinician. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256: 10-15

Bevelacqua FA, Ordorica SA, Lefleur R, Young B. Osler-Weber-Rendu disease: diagnosis and management of spontaneous hemothorax during pregnancy. N Y State J Med 1992; 92: 551-552

Bick RL, Fekete LF. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and associated defects in haemostasis. Blood 1978; 52 (suppl 1): 179 (Abstr)

Bick RL. Hemorrhagic telangiectasia and hemophilia A: an occasional association? Ann ny Acad Sci 1981; 370:851-854

Blodi FC, Ririe DG, Rekhof FT. Netzhautveränderungen beim Osler Syndrom. Klin Monatsbl Augenheilkd 1981; 179: 251-253

Bosc E, Bertinchant JP, Baissus C, Hertault J. Bloc auriculo-ventriculaire complet oslérien au cours d'une cardiopathie mitro-aortique calcifiée. Arch Mal Cœur 1983 ; 4: 467-472

Bourdeau A, Dumont DJ, Letarte M. A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Clin Invest 1999; 104: 1343-1351

Bradshaw DA, Murray KM, Mull NH. Massive hemoptysis in pregnancy due to a solitary pulmonary arteriovenous malformation. West J Med 1994; 161: 600-602

Brant AM, Schachat AP, White RI. Ocular manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber Disease). Am J Ophtal 1989; 107: 642-646

Braverman IM, Keh A, Jacobson BS. Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Invest Dermatol 1990; 95: 422-427

Bruusgaard A, Juhl E. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Weber-Osler disease) with intestinal involvement successfully treated by surgery. *Gastroenterology* 1974; 67: 1001-1004

Brydon HL, Akinwunmi J, Selway R, Ul-Haq I. Brain abscesses associated with pulmonary arteriovenous malformations. *Br J Neurosurg* 1999; 13: 265-269

Byahatti SV, Rebeiz EE, Shapshay SM. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: what the otolaryngologist should know. *Am J Rhinol* 1997; 11: 55-62

Caselitz M, Wagner S, Chavan A. Clinical outcome of transfemoral embolisation in patients with arteriovenous malformations of the liver in hereditary haemorrhagic telangiectasia (Weber- Rendu- Osler disease). *Gut* 1998; 42: 123-126

Caselitz M, Chavan A, Manns MP, Wagner S. Die Hereditäre Hämorrhagische Telangiektasie (Morbus Osler- Rendu- Weber) und ihre Manifestation an der Leber. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 533-542

Chanatry BJ. Acute hemothorax owing to pulmonary arteriovenous malformations in pregnancy. *Anesth Analg* 1992; 74: 613-615

Chavan A, Galanski M, Wagner S, Caselitz M, Schlitt HJ, Gratz KF, Manns M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: effective protocol for embolization of hepatic vascular malformations- Experience in five patients. *Radiology* 1998; 209: 735-739

Chiang ST. Anomogram for venous shunt (Qs/Qt) calculation. *Thorax* 1968; 23: 563-565

Chilvers ER, Whyte MKB, Jackson JE, Allison DJ, Hughes JMB. Effect of percutaneous transcatheter embolization on pulmonary function, right-to-left shunt and arterial oxygenation in patients with pulmonary arteriovenous malformations. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 420-425

Christian HA. Osler: Recollections of an undergraduate medical student at John Hopkins. *Arch Intern Med* 1949; 84: 77-84

Chong AKH, Taylor ACF, Miller AM, Desmond PV. initial experience with capsule endoscopy at a major referral hospital. *MJA* 2003; 178: 537-540

Conlon CL, Weinger RS, Cimo PL, Moake JL, Olson JD. Telangiectasia and von Willebrand's disease in two families. *Ann Inter Med* 1978; 89: 921-924

Cooke DA. Renal arteriovenous malformations demonstrated angiographically in hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *J R Soc Med*, 1986; 79: 744-746

Cos LR, Rabinowitz R, Bryson MF, Turula J, Valvo JR. Hereditary hemorrhagic telangiectasia of bladder in a child. *Urology* 1982; 20: 302-304

Coubes P, Humbertclaude V, Rodesch G, Lasjaunias P, Echenne B, Frerebeau P. Total endovascular occlusion of a giant direct arteriovenous fistula in the posterior fossa in a case of Rendu-Osler-Weber disease. *Child Nerv Syst* 1996; 12: 785-788

Davis DG, Smith JL. Retinal involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Ophthalmol* 1971; 85: 618-621

De Cenzo JM, Morrisseau PM, Marrocco G. Osler-Weber-Rendu syndrome. Urologist's view. *Urology* 1975; 5: 549-552

Delgado Reyes S, García de la Rocha ML, Fernández Armayor AjoV, Sierra Sierra I, Martin Araguz A, Moreno Martínez JM. Isquemia cerebral en la enfermedad de Rendu-Osler-Weber. *Neurologia* 2000; 15: 76-80

Díaz Gallo, Mauri JM, Gil-Vernet Sedo A, Franco E, Alsina J. Hematuria macroscópica recurrente como primera manifestación de la enfermedad de Rendu-Osler. *An Med Interna* 1990; 7: 599-600

Dickson K, Philip A, Warshawsky H, O'Connor-Mc Court M, Bergeron JJ. Specific binding of endocrine transforming growth factor-beta 1 to vascular endothelium. *J Clin Invest* 1995; 95: 2539-2554

Dines DE, Arms RA, Bernatz PE, Gomes RE. Pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin Proc* 1974; 49: 460-465

Djindjian R, Hurth M, Houdart R. Angiomes médulaires, dysplasies vasculaires segmentaires ou généralisées et phacomotoses. *Rev Neurol (Paris)* 1971 ; 124: 121-142

Djindjian R, Hurth M, Rey A, Houdart R. Angiomes médulaires dans la maladie Rendu-Osler. *J Neuroradiol* 1974 ; 1: 289-350

Dong SL, Reynolds SF, Steiner IP. Brain abscess in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: case report and literature review. *J Emerg Med* 2001; 20: 247-251

El-Houcheimi I, Hardwidge C, Walter P, Jalaluddin M. Brain abscess and hereditary hemorrhagic telangiectasia: a report of three cases. *Br J Neurosurg* 1998; 12: 15-17

Esham R, Skilling FC, Dodson WH, Hammack WJ. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and Factor VIII deficiency. *Arch Intern Med* 1974; 134: 327-329

Esparcia Navarro M, Ferrer Baixauli F, Moya Albiol S, Vento Torres D, Gacía Callejo FJ, Soler Marquessins F, Marco Algarra J. Enfermedad de Rendu-Osler. Seguimiento de seis casos tratados mediante embolización. Telecobaltoterapia nasal en un caso refractario. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1999; 50: 197-200

Faughnan ME, Lui Yw, Wirth JA, Pugash RA, Redelmeier DA, Hyland RH, White RI. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations. *Chest* 2000; 117: 31-38

Faughnan ME, Hyland RH, Nanthakumar K, Redelmeier DA. Screening in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients. *Chest* 2000; 118: 566-567

Ference BA, Shannon TM, White RI. Life-threatening pulmonary hemorrhage with arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest* 1994; 106: 1387-1390

Fischer M, Dietrich U, Labisch C, Zanella FE, Jahnke K. Kritische Beurteilung der Gefäßembolisation bei Morbus Rendu-Osler. *Laryngorhinootologie* 1997; 76: 490-494

Foster PA; Fulcher CA, Marti T, Titani K, Zimmerman TS. A major factor VIII binding domain residues within the amino-terminal 272 amino acids residues of von Willebrand factor. *J Biol Chem* 1987; 262: 8443-8446

Fredj M, El Bahri-Ben Mrad F, Karour S, Ben Mrad S, Gouider R, Mrabet A. Maladie de Rendu-Osler et épilepsie. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156: 794-795

Fressinaud C, Pasco-Papon A, Brugeilles-Bagelin, Émile J. Complication inhabituelle de la maladie de Rendu-Osler-Weber : le syndrome bulbaire paramédian. *Rev Neurol* 2000; 156: 388-391

Fuentes Pradera MA, Otero Candelera R, Ortega Ruiz F, Franco E. Absceso cerebral como primera manifestación de una fístula arteriovenosa pulmonar familiar. Arch Bronconeumol 1999; 35: 407-409

Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman CM, Sze GK, Merriam MM, Lee GK, Fayad PB, Awad IA, White RI Jr. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. AJNR 1998; 19: 477-484

Gammon RB, Miksa AK, Keller FS. Osler-Weber-Rendu disease and pulmonary arteriovenous fistulas. Chest 1990; 98: 1522-1524

García-Mónaco R, Taylor W, Rodesh G, Alvarez H, Burrows P, Coibes PH, Lasjaunias P. Pial arteriovenous fistula in children as presenting manifestation of Rendu- Osler-Weber disease. Neuroradiology 1995; 37: 60-64

Gershon AS, Faughnan ME, Chon KS, Pugash RA, Clark JA, Bohan MJ, Henderson KJ, Hyland RH, White RI. Transcatheter Embolotherapy of maternal arteriovenous malformations during pregnancy. Chest 2001; 119: 470-477

Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations – a state of the art review. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 643-661

Grollmus J, Hoff J. Multiple aneurysms associated with Osler-Weber-Rendu disease. Surg Neurol 1973; 1: 91-93

Gülzow M, Konrad H, Schultz J. Zur intestinalen Manifestation des Morbus Osler-Rendu- Weber. Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr 1969; 29: 161-166

Guttmacher AE, Marchuck DA, White RI Jr. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. N Engl J Med 1995; 333: 918-924



Hanes FM. Multiple hemorrhagic telangiectasia causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). Johns Hopkins Hosp Bull 1909; 20: 63-73

Hanna W, McCarroll D, Lin D, Chua W, McDonald TP, Chen J, Congdon C, Lange RD. A study of a Caucasian family with variant von Willebrand's disease in association with vascular telangiectasia and haemoglobinopathy. Thromb Haemostas 1984; 1: 275-278

Harrison DF. Use of estrogen in treatment of familial hemorrhagic telangiectasia. Laryngoscope 1982; 92: 314-317

Helmchen Ch, Nahser HC, Yousry T, Witt Th N, Kühne D. Therapien cerebraler Aneurysmen und arteriovenöser Gefäßmalformationen bei der hereditären hämorrhagischen Telangiektasie (Morbus Rendu-Osler-Weber) Nervenarzt 1995; 66: 124-128

Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Foundation Intl., Inc. Dental precautions for families with HHT. Dental Ass 1999; 4: 24-25

Hodgson CH, Burchell HB, Good CA, Glagett OT. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous fistula. Survey of a large family. New Engl J Med 1959; 261: 625-636

Hoyer L. Molecular pathology and immunology of factor VIII (hemophilia and factor VIII inhibitors). Hum Pathol 1987; 8: 153-165

Iddan G, Meron G, Glukovski A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. Nature 2000; 405: 417

Iqbal M, Rossoff LJ, Steinberg HN, Marzouk KA. Pulmonary arteriovenous malformations: a clinical review. Postgrad Med J 2000; 76: 390-394

Jacob MA, Goyal SB, Pacifico L, Spodick DH. Multiple coronary artery-left ventricular fistulas associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest* 2001; 120: 1415-1417

Jacobson BS. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. A model for blood vessel growth and enlargement. *Am J Pathol* 2000; 156: 737-742

Jahnke V. Ultrastructure of hereditary telangiectasia. *Arch Otolaryngol* 1970; 91: 262-265

Jakobi P, Weiner Z, Itskovitz-Eldor J. Hereditary hemorrhagic telangiectasia with pulmonary arteriovenous malformations. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 813-814

Jaspersen D, Weber R, Schorr W, Körner T, Hammar CH, Fassbinder W. Patient mit rezidivierender gastrointestinaler Blutung und generalisierter hämorrhagischer Telangiektasie (Morbus Osler). *Med Klin* 1994; 89: 193-195

Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, Gallione CJ, Marondel I, Yoon SJ, Stenzel TT, Speer M, Pericak-Vance MA, Diamond A, Gutmacher AE, Jackson CE, Attisano L, Kucherlapati R, Porteus MEM, Marchuk DA. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet* 1996; 13: 189-195

Kirchner J, Zipf A, Dietrich CF, Hohmann A, Heyd R, Berkefeld J. Universeller Organbefall bei Morbus Rendu-Osler-Weber: interdisziplinäre Diagnostik und interventionelle Therapie. *Z Gastroenterol* 1996; 34: 747-752

Kitchens CS; Lottenberg R. Chronic painless hematuria and urethral bleeding as the presenting manifestations of Osler-Weber-Rendu disease. *J Urol* 1976; 116: 681-682

Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, Elle B, Jacobsen JP, Vase P. Pulmonary arteriovenous malformations, screening procedures and pulmonary angiography in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest* 1999; 116: 432-439

Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 415-418

Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, Green A, Vase P. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and occurrence of neurological symptoms in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Intern Med* 2000; 248: 255-262

Kjeldsen AD, Bruusgaard K, Poulsen L, Kruse T, Rasmussen K, Green A, Vase P. Mutations in the ALK-1 gene and the phenotype of hereditary hemorrhagic telangiectasia in two large Danish families. *Am J Med Genet* 2001; 98: 298-302

Kluger PB, Shapshay SM, Hybels RL, Bohigian RK. Neodymium-YAG laser intranasal photocoagulation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an update report. *Laryngoscope* 1987; 97: 1397-1401

Kolarz G, Pietschmann H. Osler's disease. Clinical results of 24 cases with special reference to liver findings. *Wien Z Inn Med* 1972; 53: 17-25

Kristoffersson A, Domellöf L, Kullenberg K. Gastrointestinal manifestations of hereditary haemorrhagic teleangiectasia. *Ann Chir Gynaecol* 1987; 76(2): 96-98

Laroche CM, Wells F, Shneerson J. Massive hemothorax due to enlarging arteriovenous fistula in pregnancy. *Chest* 1992; 101: 452-454

Lee DW, White RI, Egglin TK, Pollak JS, Fayad PB, Wirth JA, Rosenblatt MM; Dickey KW, Burdge CM. Embolotherapy of large pulmonary arteriovenous malformations. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 930-940

Legg J. A case of haemophilia complicated with multiple naevi. *Lancet* 1876; ii: 856

Li DY, Sorensen LK, Brooke BS, Urness LD, Davis EC, Taylor DG, Boak BB, Wendel DP. Defective angiogenesis in mice lacking endoglin. *Science* 1999; 284: 1534-1537

Lund V, Howard DJ. A treatment algorithm for the management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Rhinol* 1999; 13: 319-322

McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, Helmbold EA, Markel DS, McKinnon WC, Murrell J, et al. Endoglin, a TGF- $\beta$  binding protein of endothelial cells, is the gene of hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994; 8: 345-351

McClausland AM, Hyman C, Winsor T, Trotter AD. Venous distensibility during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 81: 472-479

Maher CO, Piepgras DG, Brown RD, Friedman JA, Pollock BE. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke* 2001; 32: 877-882

Maggi CA, Ballarin E, Comin U, Mannucci PM. Hemorrhagic Telangiectasia and Hemophilia A: an occasional association? *Haematologica* 1983; 68: 399-404

Mandzia J, Henderson K, Faughnan M, White R. Compelling reasons to screen brain in HHT. *Stroke* 2001; 32: 2957-2958

Marchuk DA. Genetic abnormalities in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Curr Opin Haematol* 1998; 5: 332-338

Marchuk DA, Guttmacher AE, Penner JA, Ganguly P. Report on the workshop on hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Gen* 1998; 76: 269-273

Martini GA. The liver in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an inborn error of vascular structure with multiple manifestations: A reappraisal. *Gut* 1978; 19: 531-537

Massa JM, de Vloo N, Jamotton L. Les manifestations oculaires des hemopathies. *Bull Soc Belg Ophtal* 1966; 142: 317-318

Matsubara S, Manzia J, Brugge K, Willinsky RA, Montanera W, Faughnan ME. Angiographic and clinical characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Neuroradiology* 2000; 21: 1016-1020

Michaeli D, Ben-Bassat I, Miller HI, Deutsch V. Hepatic telangiectases and portosystemic encephalopathy in Osler-Weber-Rendu disease. *Gastroenterology* 1968; 54: 929-932

Moore BP. Pulmonary arterio-venous fistula. *Thorax* 1969;24:381

Morgan T, Mc Donald J, Anderson C, Ismail M, Miller F, Mao R, Madan A, Barnes P, Hudgins L, Manning M. Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics* 2002; 109: e12

Nanthakumar K, Graham AT, Robinson TI, Grande P, Pugash RA, Clarke JA, Hutchison SJ, Mandzia JL, Hyland RH, Faughnan ME. Contrast echocardiography for detection of pulmonary arteriovenous malformations. *Am Heart J* 2001; 141: 243-246

Naveau S, Aubert A, Poynard J, Chaput JC. Longterm results of treatment of vascular malformations of the gastrointestinal tract by neodymium YAG laser photocoagulation. *Dig Dis Sci* 1990; 34: 821-825

Notoya A, Bohgaki T, Mukai M, Kohno M, Sato H, Sadawa K. Splenomegaly and chronic disseminated intravascular coagulation in Osler-Weber-Rendu disease: a case report. *Am J Hematol* 2000; 65: 315-318

Noval Menéndez J, Nuño Mateo F, Anitua Roldan MJ, Lopez Muñiz A, Fuente Martin E, Gallo Alvaro C. Estudio familiar en pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria. *An Med Interna* 1998; 15: 534-537

Nuño Mateo FJ, Menéndez JN, Muñiz PA, Gallo Álvaro C. Encefalopatía portosistémica en la telangiectasia hemorrágica hereditaria. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 73-80

Oh SP, Seki T, Goss KA, Imamura T, Yi Y, Donahoe PK, Li L, Miyazono K, ten Dijke P, -Kim S, Li E. Activin receptor-like kinase 1 modulates transforming growth factor-beta1 signaling in the regulation of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2626-2631

Olah A, Carrel T, Pasic M, Niederhäuser U, Lüthy A, Turina M. Zur Operationsindikation der pulmonalen AV-Fisteln beim M.Osler. *Helv chir Acta* 1991; 68: 539-542

Olguntürk, R, Oguz D, Tunaoglu S, Ikizler C, Sezgin A, Kula S. Pulmonary arteriovenous fistula in the newborn. A case report of Rendu-Osler-Weber syndrome and a review of the literature. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 332-337

Osler W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and the mucous membranes. Johns Hopkins Hosp Bull 1901; 12: 333-337

Osler W. On multiple hereditary telangiectases with recurring haemorrhages. QJ Med 1907; 1: 53-58

Oxhoj H, Kjeldsen AD, Nielsen G. Screening for pulmonary arteriovenous malformations: contrast echocardiography versus pulse oximetry. Scand Cardivasc J 2000; 34: 281-285

Pandolfi M, Ehinger B. Conjunctival Bleeding in Osler's disease with associated platelet dysfunction. A case report. Acta Ophthalmol (Copenh) 1978; 56: 75-82

Paquet ME, Pece-Barbara N, Vera S, Cymerman U, Karabegovic A, Shovlin C, Letarte M. Analysis of several endoglin mutants reveals no endogenous mature or secreted protein capable of interfering with normal endoglin function. Hum Mol Genet 2001; 13: 1347-1357

Pasche B, Cerra Wollstein A, Zoll B, Folz B. Rendu-Osler-Weber-Syndrom. Dtsch Arztlbl 2003; 100: A490-493

Pau H, Carney AS, Murty GE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): otorhinolaryngological manifestations. Clin Otolaryngol 2001; 26: 93-98

Paz A, Goren E, Segal M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia presenting with h maturia and severe anemia. Harefuah 1995; 129: 24-25

Peery WH. Clinical spectrum of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease). Am J Med 1987; 82: 989-997

Pepper MS. Transforming growth factor- $\beta$ : vasculogenesis, angiogenesis and vessel wall integrity. *Cytokines Growth Factor Rev* 1997; 8: 21-43

Pfitzmann R, Heise M, Langrehr JM, Steinmüller T, Podrabsky P, Ewert R, Neuhaus R, Neuhaus P. Liver transplantation for treatment of intrahepatic Osler's disease: first experiences. *Transplantation* 2001; 72: 237-241

Piantanida M, Buscarini E, Dellavecchia C, Minelli A, Rossi A, Buscarini L, Danesino C. Hereditary hemorrhagic telangiectasia with extensive liver involvement is not caused by either HHT1 or HHT2. *J Med Genet* 1996; 33: 441-443

Plauchu H, de Chadarevian P, Bideau A, Robert M. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet* 1989; 32: 291-297

Porstmann W, Munster W, Futh M, Krebs W, Schwozer A. Präoperative Embolisation der Arteria renalis in Nierenneoplasien. *Z Urol Nephrol* 1977; 70: 165-170.

Puskas JD, Allen MS, Moncure AC et al. Pulmonary arteriovenous malformations: therapeutic options. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 253-257

Quick AJ. Genetic aspects of hemostasis: A review. *Thromb Diath Haemorrh* 1968; 20:209-226

Quitt M, Froom A, Veisler A, Falber V, Sova J, Aghai E. The effect of desmopressin on massive gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia unresponsive to treatment with cryoprecipitate. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1744-1748

Ramírez B, Morais D, Condado MA, Marcos M, Martin G, Poncela M. Una nueva sustancia esclerosante para la enfermedad de Rendu-Osler-Weber. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000; 51: 36-39



Reilly PJ, Nostrant TT. Clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 363-367

Rendu M. Epistaxis repetes chez un sujet porteur de petits angiomes cutanes et muqueux. *Bull Soc Med Hop* 1896; 13 : 731-733

Risau W. Mechanism of Angiogenesis. *Nature* 1997; 386: 671-674

Rodes CB, Cavernous Hemangiomas of lung with secondary polycythemia. *JAMA* 1938; 110: 1914-1915

Roman G, Fischer M, Perl DP, Poser CM. Neurological manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease): report of two cases and review of the literature. *Ann Neurol* 1978; 4: 130-144

Roy C, Nosedà G, Arzimanoglou A, Harpey JP, Binet MH, Vaur C, Caille B. Maladie de Rendu –Osler révélée par la rupture d'un anéurysme artériel cérébral chez un nourrisson. *Arch Fr Pediatr* 1990; 47: 741-742

Ruggeri ZM, Zimmerman TS. Von Willebrand factor and von Willebrand disease. *Blood* 1987; 70: 895-904

Russi EW, Dazzi H, Gaumann N. Septic pulmonary embolism due to peridental disease in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Respiration* 1996; 63: 17-119

Sabba C, Cirulli A, Rizzi R, Pasculli G, Gallitelli M, Specchia G, Liso V. Angiogenesis and hereditary hemorrhagic telangiectasia. Rendu-Osler-Weber disease. *Acta Haematol* 2001; 106: 214-219

Sagara K, Miyazono N, Inoue H, Ueno K, Nishida H, Nakajo M. Recanalization after coil embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: study of long-term outcome and mechanism for recanalization . Am J Roentgenol 1998; 170: 727-730

Sargeant IR, Loizou LA, Rampton D et al. Laser ablation of upper gastrointestinal vascular ectasias: long term results. Gut 1993; 34: 470-475

Sarwar M, McCormick WF. Intracerebral venous angioma. Case report and review. Arch Neurol 1978; 35: 323-325

Saunders WH. Septal dermoplasty for control of nosebleeds caused by hereditary hemorrhagic telangiectasia or septal perforation. Ophth Otol 1960; 500-506

Schwittler J, Greminger P, Stingl B, Deuel W, Turina M, Siegenthaler W. Hirnabszess als Komplikation des Morbus Osler mit Lungenbeteiligung Dtsch Med Wochenschr 1991; 116: 1591-1596

Shapsay SM, Oliver P. Treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia bei Nd:YAG laser coagulation. Laryngoscope 1984; 94: 1554-1556

Shovlin CL, Winstock AR, Petres AM, Jackson JE, Hughes JMB. Medical complications of pregnancy in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Quart J Med 1995; 88: 879-887

Shovlin CL. Molecular defects in rare bleeding disorders: hereditary hemorrhagic telangiectasia. Thromb Haemostas 1997; 78: 145-150

Shovlin CL, Letarte M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenetic mechanisms. Thorax 1999; 54: 719-724

Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJJ, Kjeldsen AD, Plauchu H. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000; 91: 66-67

Soong HK, Pollock DA. Hereditary hemorrhagic telangiectasia diagnosed by the ophthalmologist. *Cornea* 2000; 19: 849-850

Steele JG, Nath PU, Burn J, Porteous MEM. An Association between migrainous aura and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Headache* 1993; 33: 145-148

Sutton HG. Epistaxis as an indication of impaired nutrition and a degeneration of the vascular system. *Medical Mirror* 1864; 1: 769-781

Taylor BG, Cockerill EM, Manfredi F, Klatte EC. Therapeutic embolization of the pulmonary artery in pulmonary arteriovenous fistula. *Am J Med* 1978; 54: 360-365

Teragaki M, Akioka K, Yasuda M, Ikuno Y, Oku H, Takeuchi K, Takeda T. Hereditary hemorrhagic telangiectasias with growing arteriovenous fistulas followed for 24 years. *Am J Med Sci* 1998; 295: 545-547

Terry PB, Barth KH, Kaufman SL, White RI Jr. Balloon embolization for treatment of pulmonary arteriovenous fistulas. *N Engl J Med* 1980; 302: 1189-1190

Van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet* 1990; 335: 953-955

Van Ginneken PJ. A rather rare complication of pulmonary arteriovenous fistula. *Arch Chir Neerl* 1973; 25: 27-34

Vase I, Vase P. Ocular lesions in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Acta Ophthalmol* 1979; 57: 1084-1090

Vase P, Grove O. Gastrointestinal lesions in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Gastroenterology* 1986; 91: 1079-1083

Wagner PD, Laravuso RB, Uhl RR, West JB. Continuous distributions of ventilation-perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100% O<sub>2</sub>. *J Clin Invest* 1974; 54: 54-68

Waring PH, Shaw DB, Brumfield CG. Anesthetic management of a parturient with Osler- Weber- Rendu syndrome and rheumatic heart disease. *Anesth Analg* 1990; 71: 96-99

Weaver GA, Wilk HE, Olson JE. Successful endoscopic electrocoagulation of gastric lesions of hereditary hemorrhagic telangiectasia responsible for repeated hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1981; 27: 181-184

Weber FP. Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring hemorrhages. *Lancet* 1907; II: 160-162

Weik C, Johanns W, Janssen J, Greimer L. Die Leber bei der hereditären hämorrhagischen Telangiektasie. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 31-37

Werner JA, Lippert BM, Geithoff UW, Rudert H. Nd:YAG-Lasertherapie der rezidivierenden Epistaxis bei hereditärer hämorrhagischer Telangiektasie. *Laryngo Rhino Otol* 1997; 76: 495-501

Werner JA, Geithoff UW, Lippert BM, Rudert H. Behandlung der rezidivierenden Epistaxis beim Morbus Rendu-Osler-Weber. *HNO* 1997; 9: 673-681

Werner JA. Behandlungskonzept der rezidivierenden Epistaxis bei Patienten mit hereditärer hämorrhagischer Telangiektasie. *HNO* 1999; 47: 525-527

White GC, Shoemaker CB. Review: Factor VIII gene and hemophilia A. *Blood* 1989; 73:1-12

White RI Jr, Lynch Nyhan A, Terry P, Buescher PC, Farmlett EJ, Charms L, Shumn K, Kim W, Kinnison M, Mitchell SE. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. *Radiology* 1988; 169: 663-669

White RI Jr, Pollak JS, Wirth JA. Pulmonary arteriovenous Malformations: diagnosis and transcatheter embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7: 787-804

White RI Jr. Recanalization after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: significance? Outcome?. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 1704-1705.

Whiting JH, Korzenic JR, Miller FJ, Pollack JS, White RI. Fatal outcome after embolotherapy for hepatic arteriovenous malformations of the liver in two patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 855-858

Willemsse RB, Mager J, Westermann CJJ, Overtom TTC, Maser H, Wolbers JG. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 2000; 92: 779-784

Willinsky RA, Lasjaunias P, Terbrugge K, Burrows P. Multiple cerebral arteriovenous malformations (AVMs). Review of our experience from 203 Patients with cerebral vascular lesions. *Neuroradiology* 1990; 32: 207-210

Wingen M, Günther RW. Transkatheterembolisation pulmonaler arterio-venöser Fisteln. *Fortschr Röntgenstr* 2001; 173: 606-611

Woerner B, Richter B, Siekmann R, Schumacher M. Embolisationsbehandlung der akuten Blutung bei Morbus Osler. *Otorhinolaryngol Nova* 1998; 8: 251-257

Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126.595 Patients undergoing coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990; 21: 28-40

Yasargil MG. *Microneurosurgery*. Vol 3B. Stuttgart; Thieme; 1987:16-18

Young A. Closure of the nostrils in atrophic rhinitis. *J Laryngol Otol* 1967; 81: 515-524

Zentler-Munro PL, Howard ER, Karani J, Williams R. Variceal haemorrhage in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Gut* 1989; 30: 1293-1297

Ziani M, Valignat C, Lopez JG, Ruffion A, Plauchu H, Perrin P. Renal arteriovenous malformation requiring surgery in Rendu-Osler-Weber disease (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *J Urol* 2000; 164: 1292-1293

Zieren J, Buttemeyer R, Müller JM. Adjustable banding of the hepatic artery in treatment of shunt-induced heart failure in Osler-Rendu-Weber disease. *Chirurg* 1998; 69: 639-641

Zimmerman TS, Ruggeri ZM. von Willebrand's disease. *Hum Pathol* 1987; 18: 140-152

## Curriculum vitae

Name:	Cerra Wollstein
Vorname:	Ana
Geburtsdatum:	11.10.1972
Geburtsort:	Madrid, Spanien
Staatsangehörigkeit:	spanisch
Familienstand:	ledig
Religion:	römisch-katholisch
Eltern:	José Luis Cerra Sabio, Unfallchirurg und Orthopäde Mercedes Wollstein de Regil, Kunsthistorikerin
1976 - 1978	Preescolar Patrocinio de San José, Madrid, Spanien (Vorschule)
1978 - 1986	EGB Patrocinio de San José, Madrid, Spanien (Grundschule)
1987 - 1989	BUP Patrocinio de San José, Madrid, Spanien (Gymnasium)
1989 - 1990	COU Instituto de Bachillerato Carmen y Severo Ochoa, Luarca, Spanien (Gymnasium)
6/1990	Erlangung der allgemeinen spanischen Hochschulreife, Examen de Selectividad, Luarca, Spanien
1990 - 1994	Medizinstudium an der Universität Oviedo, Spanien
1994 - 1996	Medizinstudium an der Rheinisch Westfälischen Technischen Hochschule Aachen als Stipendiatin (Sokrates-Programm der Europäischen Gemeinschaft)
1996 - 1997	Abschluss des Medizinstudiums an der Universität Oviedo als „Licenciada en Medicina y Cirugia“
10/1997- 10/1998	Ärztin im Praktikum, Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohren- heilkunde und plastische Chirurgie, St. Franziskus Hospital, Köln (Prof. Dr. Dr. habil. H. Lenz)

10/1998- 4/1999	Ärztin im Praktikum, Paulus-Klinik, Gemeinschaftspraxis für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Düren (Prof. Dr. P. Banfai, Dr.med. J. Späth)
4/1999-10/2000	Assistenzärztin, Paulus-Klinik, Gemeinschaftspraxis für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Düren (Prof. Dr. P. Banfai, Dr.med. J. Späth)
Seit 11/2000	Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg (Prof. Dr. J. A. Werner)
05.02.2003	Fachärztin für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde



**Meine akademischen Lehrer waren:**

Herr Prof. Dr. Alvarez Grande in Oviedo  
Herr Prof. Dr. Arribas Castrillo in Oviedo  
Herr Prof. Dr. Banfai in Düren  
Herr Prof. Dr. Crespo Hernandez in Oviedo  
Herr Prof. Dr. Cueto Espinar in Oviedo  
Herr Prof. Dr. Ferrez Barriendos in Oviedo  
Herr Prof. Dr. Fernández Vega Sanz in Oviedo  
Herr Prof. Dr. Gonsalvez in Oviedo  
Frau Prof. Dr. Grussendorf-Conen in Aachen  
Herr Prof. Dr. Günther in Aachen  
Herr Prof. Dr. Hanrath in Aachen  
Herr Prof. Dr. Heimann in Aachen  
Herr Prof. Dr. Herrero Zapatero in Oviedo  
Herr Prof. Dr. Hidalgo Balsera in Oviedo  
Herr Prof. Dr. Kalff in Aachen  
Herr Prof. Dr. Kirchhof in Aachen  
Herr Prof. Dr. Klosterkötter in Aachen  
Herr Prof. Dr. Lamprecht in Aachen  
Herr Prof. Dr. Dr. habil Lenz in Köln  
Herr Prof. Dr. Lopez-Arranz Arranz in Oviedo  
Herr Prof. Dr. Lütticken in Aachen  
Herr Prof. Dr. Martínez Rodríguez in Oviedo  
Herr Prof. Dr. Matern in Aachen  
Herr Prof. Dr. Noth in Aachen  
Herr Prof. Dr. Osieka in Aachen  
Herr Prof. Dr. Palomero in Oviedo  
Herr Prof. Dr. Paz Jimenez in Oviedo  
Herr Prof. Dr. Rath in Aachen  
Herr Prof. Dr. Sampedro in Oviedo  
Herr Prof. Dr. Sánchez Lazo in Oviedo

Herr Prof. Dr. Schlöndorf in Aachen  
Herr Prof. Dr. Sieberth in Aachen  
Herr Prof. Dr. Suarez Nieto in Oviedo  
Herr Prof. Dr. Uría in Oviedo  
Herr Prof. Dr. Vijande in Oviedo  
Herr Prof. Dr. Werner in Marburg

## Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. J. A. Werner, Direktor der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg, danke ich für die Möglichkeit, unverzüglich mit meinen Untersuchungen für diese Dissertation begonnen haben zu dürfen. Für die Überlassung des Themas, die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und für seine stetige wohlwollende und konstruktive Hilfestellung bin ich Ihm zu großem Dank verpflichtet.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. B. J. Folz, Oberarzt der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg, für sein ausserordentliches Engagement bei der Betreuung und Verwirklichung dieser Dissertation.

Meinem guten Freund N. Sapundzhiev möchte ich für die unermüdliche Hilfestellung im Fragen der Informatik und insbesondere in der Bearbeitung der Abbildungen danken.

Ich möchte ganz herzlich auch Herrn Prof. Dr. S. Bien, Direktor der Abteilung für Neuroradiologie der Philipps-Universität Marburg für die Erstellung der neuroradiologischen Befunde danken. Herrn Priv. Doz. Dr. H. Alfke von der Klinik für Röntgendiagnostik der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. K. J. Klose) möchte ich für die Befundung und Behandlung der thorakalen Fehlbildungen unserer Patienten danken. Darüberhinaus gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Ch. Görg von der Klinik für Hämatoonkologie, Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. A. Neubauer) sowie meinen Kolleginnen und Kollegen der Augenklinik (Direktor: Prof. Dr. P. Kroll) und der Abteilung für Gerinnungsphysiologie und Transfusionsmedizin der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. V. Kretschmer). Ohne die kollegiale Zusammenarbeit mit den o.g. Mitarbeiter der einzelnen Fachabteilung wäre die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Meinen Eltern, meiner Tante Maite, meinen Brüdern Jose Luis und Andrés und meinen Großeltern danke ich für die Geduld in dieser Zeit, in der sie auf mich verzichten mussten.

Auch meinen Freundinnen und Freunden Dr. med. Romyna Adam-Zerfowski, Tilly Chang, Anne Pelkmann, Vera Matušek, Dr. med. Daniel R. Berg, Peter Hölig, Florian Unger und Sonia Gutierrez Lanza möchte ich für ihre aufmunternden Telefonate und Besuche in der Zeit der Arbeitsanfertigung meinen Dank ausdrücken.